PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

ESCUELA DE POSGRADO

"MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS TIPO BENZIMIDAZÓLICO MEDIANTEOXIDACIÓN CATALÍTICA DE GRUPOS TIOTER EMPLEANDO COMO CATALIZADOR MOLIBDENO SOPORTADO EN NANOESTRUCTURAS DE CARBONO"

Tesis para optar el grado de Magíster en Ingeniería y Ciencia de los Materiales

AUTOR

Edgar Régulo Vega Carrasco

ASESOR

Dra. María del Rosario Sun Kou

JURADO

Dra. Carla Ximena Maria Galli Rigo Righi

Dr. Julio Arnaldo Acosta Sullcahuaman

LIMA – PERÚ

2013

RESUMEN

El presente trabajo de Tesis tuvo por objetivo el estudio de la reacción de oxidación catalítica selectiva del grupo tioéter (-S-) presente en los fármacos benzimidazólicos llamados albendazol, fenbendazol y triclabendazol para obtener las moléculas farmacológicamente activas conocidas como albendazol sulfóxido, fenbendazol sulfóxido y triclabendazol sulfóxido. Para tal fin se prepararon varios catalizadores heterogéneos a base de molibdeno soportado en nanoestructuras de carbono. La incorporación de la fase activa (Mo) se realizó mediante impregnación húmeda, con posterior calcinación durante 4 horas a la temperatura de 400°C. En la preparación de dichos catalizadores heterogéneos se utilizó ácido molibdatofosfórico ($Mo_{20}O_3 \cdot P_2O_5 \cdot 51H_2O$) como fuente de molibdeno y nanoestructuras de carbono, a base de nanotubos de carbono de múltiple capa, como soporte catalítico. De esta manera se prepararon tres tipos de catalizadores con diferente área superficial y diámetro promedio de poro: CAT1 (699 m^2/g, 33nm), CAT2 (342 m^2/g, 100nm) y CAT3 (755 m^2/g, 35nm).

En la reacción de oxidación catalítica se utilizó urea peróxido de hidrógeno ($H_2NCONH_2 \cdot H_2O_2$) como agente oxidante y metanol como medio de reacción (CH_3OH). Las pruebas cualitativas se efectuaron a 48 y 72 horas de reacción. Los estudios cinéticos y de estabilidad se llevaron a cabo en intervalos de tiempo desde el minuto inicial hasta completar los 60 minutos de reacción. La caracterización físico química de las nanopartículas de carbono y de los catalizadores preparados se realizó utilizando las técnicas de adsorción-desorción de N_2 (BET) y microscopía electrónica de barrido (SEM). La identificación y cuantificación de los productos de reacción catalítica se realizó mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y cromatografía líquida de alta performance (HPLC).

Los resultados del presente estudio indicaron que la reacción de oxidación catalítica sólo fue efectiva en albendazol, obteniéndose albendazol sulfóxido con un rendimiento, selectividad y conversión mayores al 90% después de 60 minutos de reacción. Sin embargo, después de utilizar los mismos catalizadores en una segunda reacción de oxidación de 60 minutos de duración, los estudios de estabilidad de los catalizadores estudiados reportaron hasta 50% y 60% de conversión y selectividad, respectivamente. Finalmente, en relación con la eficiencia de los catalizadores ensayados se estableció el siguiente orden descendente: CAT1 > CAT3 > CAT2

DEDICATORIA

A mi padre Edgar… Por el ejemplo de vida, las valiosas enseñanzas y los acertados consejos que me diste cada verano mientras descubríamos la geografía de Piura en camioneta.

A mi madre Flora… Por enseñarme a tener un espíritu emprendedor y a mejorar cada día mientras diseñábamos planes de negocio, durante las tardes de conversación que compartíamos en la casa.

A mi hermanita Mariflor… Por toda la alegría, inteligencia y talento que me mostraste desde que compartíamos juegos infantiles, hasta cuando decidíamos la mejor estrategia para elegir un centro laboral.

Finalmente a todos aquellos que estén frente de esta hoja y estén absolutamente convencidos que las coincidencias del destino nos demuestran que efectivamente Dios no juega a los dados… que las personas que están lo suficientemente locas como para pensar que pueden cambiar el mundo, son las únicas que lo harán… y que definitivamente, no hay que hacer siempre lo mismo si queremos obtener resultados distintos.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora, la Dra. Maria del Rosario Sun Kou, cuya invalorable guía hizo posible la concreción de la presente tesis.

A los destacados investigadores Dr. Gino Picasso y Dr. Fritz Choquesillo; por el apoyo brindado durante el desarrollo de la parte experimental.

A la Sección Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú por las facilidades para la ejecución de la tesis. En especial a Milka Cajahuanca y a mis compañeros del Laboratorio de Investigación Nº4.

Al equipo de profesionales y amigos de Cenprofarma y Agrovet Market, por proporcionarme los medios tecnológicos y el apoyo necesario para esta investigación. En Especial a Américo, Eric, Liz, Celia, Natalia, Lastenia, Dany, Karen, Milagros, Gastón, Giovanna y Umberto.

A los Sres. Miembros del Jurado examinador, por el tiempo dedicado, sus valiosos aportes y consejos.

Un agradecimiento en especial al Programa de apoyo a la investigación para estudiantes de postgrado PAIP 2011, cuyo apoyo hizo posible la ejecución de la presente tesis.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos del tipo benzimidazol son utilizados para combatir enfermedades parasitarias en el ganado bovino, equino, caprino y mamíferos relacionados. El tratamiento de estas afecciones se basa en el empleo de altas concentraciones de moléculas del tipo benzimidazol no farmacológicamente activas en su estado inicial, debido a dificultades técnicas en su síntesis y disponibilidad en el mercado. Estas moléculas son conocidas como albendazol, fenbendazol y triclabendazol.

El presente trabajo busca contribuir con la solución de esta problemática al proporcionar un método para obtener fármacos benzimidazólicos farmacológicamente activos en su estado inicial conocidos como albendazol sulfóxido, fenbendazol sulfóxido y triclabendazol sulfóxido. El empleo de esta metodología generará una disminución en la dosis de estos fármacos y contribuirá con el desarrollo de la industria pecuaria al mejorar el tratamiento de las enfermedades parasitarias que limitan su crecimiento.

1.1. Producción pecuaria en Sudamérica

La producción pecuaria, entendida como la crianza tecnificada de ganado bovino, ovino, caprino y porcino; es un componente fundamental para la alimentación de la población humana y el desarrollo social de los países latinoamericanos. La importancia macroeconómica de esta actividad productiva es reforzada por su implicancia en el aporte proteico de la dieta y en la generación de empleo en las zonas rurales [1]. En términos de población y producción cárnica, la producción pecuaria se basa fundamentalmente en el ganado bovino [1] (Tabla 1, Figura 1).

En lo concerniente a la distribución del ganado bovino en Sudamérica, el Perú se encuentra en el noveno lugar con sólo un 1,5% de la producción total [1] (Figura 2). Sin embargo, dicho porcentaje adquiere gran importancia en el país, al representar el 11,5% de aporte al Producto Bruto Interno (PBI) agropecuario y el 21 % del valor de la producción agroindustrial [2].

Tabla 1. Población pecuaria mundial y en Sudamérica
[Tomado de: Romero, JR *et al.* 1999]

Especie	Población mundial (miles de cabezas de ganado)	Porcentaje de la población mundial (%)	Población en América del Sur (miles de cabezas de ganado)	Porcentaje de la población en América del Sur (%)
Bovinos	1 332,000	32,94	297,140	63,87
Ovinos	1 069,240	26,44	86,900	18,68
Caprinos	705,621	17,45	22,699	4,88
Porcinos	936,828	23,17	58,506	12,68

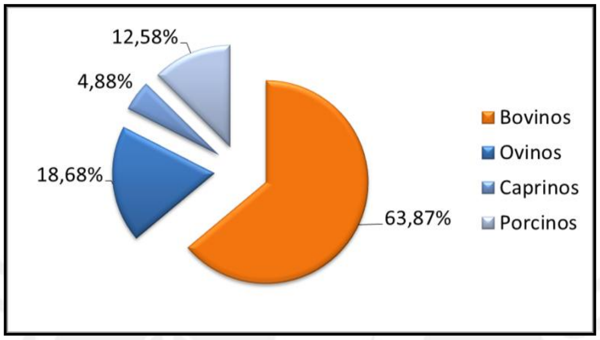


Figura 1. Porcentaje de población pecuaria en Sudamérica
[Adaptado de: Romero,JR *et al.* 1999]

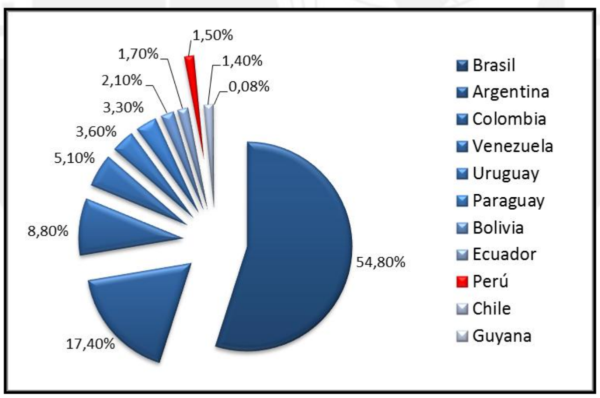


Figura 2. Distribución de ganado bovino en Sudamérica
Adaptado de: Romero,JR *et al.* 1999]

El ganado bovino, al igual que cualquier especie animal de producción criada en condiciones silvestres, puede ser atacado por parásitos que afectarían su crecimiento y desarrollo. En tal sentido, en el Perú la helmintiasis constituye una de las principales parasitosis que limitan el desarrollo de la industria pecuaria. Esta afección se define como un grupo de enfermedades ocasionadas por la infestación de parásitos (nematodos, cestodos y trematodos) en el tracto gastrointestinal de los mamíferos y se caracteriza por disminuir notablemente la producción y productividad animal como resultado de sus efectos patológicos [3-6].

La helmintiasis adquiere también gran importancia en el campo de salud pública, debido a que esta enfermedad puede ser transmitida a los seres humanos y convertirse en una zoonosis. Estudios recientes indican que el número de personas infectadas por estas parasitosis ha ido incrementado durante los últimos años [6]. En tal sentido, un tipo de helmintiasis conocido como fascioliasis es considerada como una de las tres más importantes zoonosis hepáticas en el Perú [6] (Figura 3).

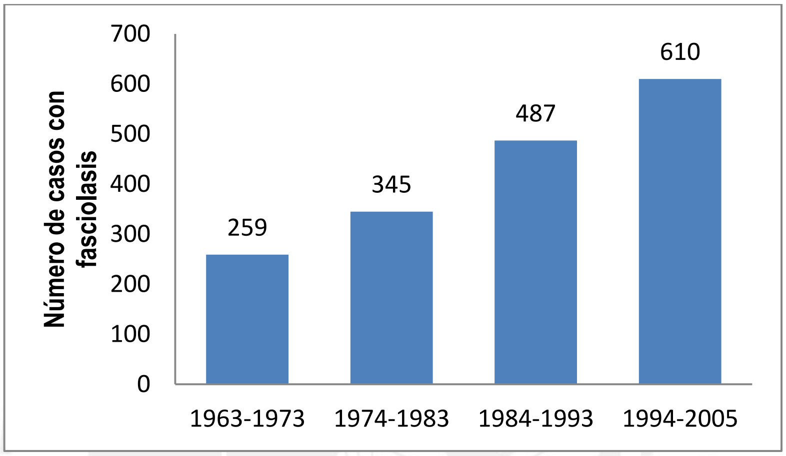


Figura 3. Incremento del número de casos de fascioliasis en el Perú. [Tomado de Marcos,LA *et al.* 2007].

1.2. Fármacos antiparasitarios

Los fármacos antiparasitarios constituyen en la actualidad el principal método de control de la helmintiasis y adquieren gran importancia en la industria farmacéutica veterinaria, debido a la gran difusión de su uso y al crecimiento en ventas que han tenido el mercado desde la década de los setentas [7,8]. El empleo de este tipo de fármacos genera:

- Mayor producción en el ganado.
- Reducción de pérdidas económicas.
- Control de las zoonosis y contribución a la salud pública.

Los fármacos antiparasitarios se clasifican según el tipo de agente parasitario sobre el cual actúan. Particularmente, los fármacos del tipo benzimidazol son activos frente a nematodos, cestodos y trematodos (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de fármacos antiparasitarios
[Tomado de Sumano,H *et al.*1997]

Tipo	Parásito objetivo	Fármaco / tipo de fármaco	
Nematocidas	Gusanos redondos conocidos como nemátodos. Estos parásitos por lo general se alojan en el tubo gastrointestinal, vías respiratorias y aparato circulatorio.	Piperazinas	Lactonas macrocíclicas
		Benzimidazoles	Imidazotiazoles
		Tetrahidropirimidinas	
Cesticidas	Gusanos planos segmentados conocidos como céstodos. Estos parásitos se alojan en el tubo digestivo.	Arecolina	Resorantel
		Niclosamida	Prazicuantel
		Bunamidina	Epsiprantel
		Diclorofeno	Nitroscanato
		Pirantel	Benzimidazoles
Trematocidas	Gusanos planos no segmentados conocidos como tremátodos. Estos parásitos se alojan en el hígado, pulmón y rumen.	Hidrocarburos halogenados	Drivados clorosulfonados
		Salicilanilidas	Bromsalanos
		Benzimidazoles	Sulfonamidas
Protozoacidas	Microorganismos unicelulares. Estos parásitos se pueden alojar en diversos lugares del cuerpo como sangre, intestinos, etc.	Sulfonamidas	Benzamidas
		Arsenicales	Nitrofuranos
		Quinolinas	Ionóforos
		Piridinoles	Derivados pirimidínicos
Ectoparasiticidas	Insectos como ácaros, pulgas, piojos y moscas (ectosparásitos). Estos parásitos se localizan sobre la piel y pelo del animal.	Organoclorados	Benzoilureas
		Organofosforados	Análogos hormonales
		Carbamatos	Lactonas macrociclicas
		Amidinas	Neonicotinoides
		Piretroides	Fenilpirazoles

1.3. Fármacos del tipo benzimidazol

En el ámbito de la farmacología veterinaria, los fármacos del tipo benzimidazol son el tratamiento de elección para combatir enfermedades endoparasitarias generadas por nematodos, cestodos y trematodos [7]. Los fármacos mayormente empleados son: albendazol, fenbendazol y triclabendazol [7,9].

1.3.1.Clasificación

Los fármacos tipo benzimidazol se clasifican en función a su estructura molecular (Figura 4). Donde, R_1, R_2 y R_3 representan los diferentes tipos de radical que modifican a la molécula benzimidazol.

Tipo	R1	R2	R3	Nombre
Benzimidazoles tiazoles	1,3-tiazol-4-il-	—H	—H	Tiabendazol
		propano-2-il-carbamato	—H	Cambendazol
Benzimidazoles metilcarbamatos	metilcarbamato	propilsulfanil	—H	Albendazol
		ciclopropilcarbonil	—H	Ciclobendazol
		Fenilsulnanil	—H	Fenbendazol
		4-fluorobenzoil	—H	Flubendazol
		benzoil	—H	Mebendazol
		propoxi	—H	Oxbendazol
		butil	—H	Parbendazol
Benzimidazoles tioles halogenados		Cl Cloruro	2,3 diclorofenoxi	Triclabendazol

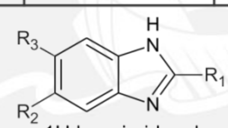


Figura 4. Clasificación de fármacos tipo benzimidazol
[Adaptado de Sumano,H *et al.*1997]

1.3.2. Actividad farmacológica

Los benzimidazoles son antiparasitarios con amplio espectro y margen de seguridad frente a efectos toxicológicos. Los benzimidazoles tiazoles conocidos como tiabendazol y cambendazol se caracterizan por su efecto específico contra nematodos. Los benzimidazoles metilcarbamatos como albendazol, ciclobendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxibendazol y parbendazol; presentan actividad frente a nematodos, cestodos y trematodos. Los benzimidazoles tioles halogenados representados por el triclabendazol presenten actividad específica contra trematodos [7].

1.3.3. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción se basa en la unión del fármaco benzimidazólico con la proteína β-tubulina del agente parasitario. Luego de esta unión, se forma un complejo que inhibe la polimerización proteica, el crecimiento molecular y la posterior formación de

estructuras intracelulares conocidas como microtúbulos. En consecuencia se inhibe la división celular del parásito y se produce su muerte debido a trastornos intestinales, daño severo al tegumento, inhibición de la producción de huevos, inhibición del metabolismo de la glucosa y bloqueo de su absorción [7,9] (Figura 5).

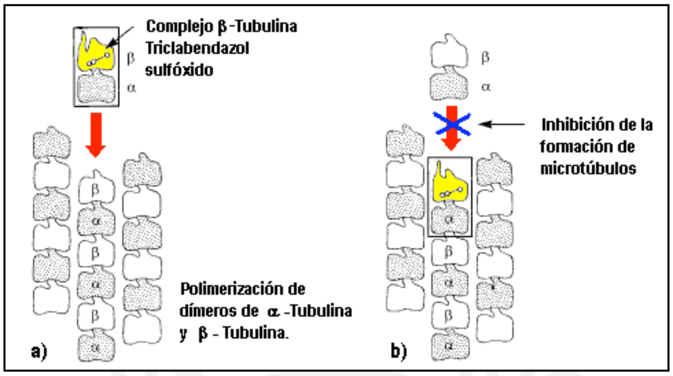


Figura 5. Mecanismo de acción de los fármacos benzimidazólicos.
a) Unión con la β-tubulina; b) Inhibición de la formación de microtúbulos.
[Adaptado de Mehlhorn,H *et al.* 2008]

1.3.4.Tolerancia y toxicidad

Los mamíferos en general presentan baja toxicidad ante los fármacos tipo benzimidazol debido a la baja afinidad existente entre sus proteínas y este tipo de fármaco. Sin embargo, ocasionalmente se presentan efectos adversos como anorexia, vómito, mareo, anemia diarrea y prurito [7].

1.3.5.Albendazol

Es un fármaco del tipo benzimidazol metilcarbamato conocido con el nombre químico [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il] metilcarbamato. Se identifica en la Sociedad Química Americana (American Chemical Society, ACS) mediante el número de registro 54965-21-8 (Chemical Abstracts Service, CAS). Tiene un peso molecular de 265,3 g/mol y una fórmula global representada por: $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ [7,10,11]. Su estructura molecular se representa en la Figura 6.

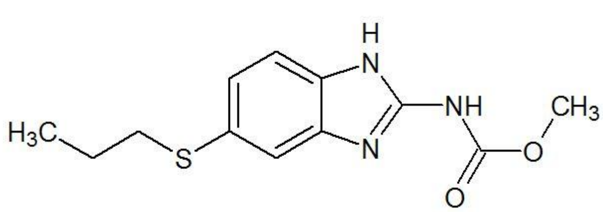


Figura 6. Estructura molecular de Albendazol

Este fármaco se administra al mamífero en una dosis que varía entre 5 - 20 mg por kilogramo de peso. Es empleado en el ganado para combatir las siguientes parasitosis.

a) **Bovinos.** Se emplea una dosis oral única de 5 – 10 mg/kg de peso para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Ostertagia ostertagi, Haemonchus sp*[1]*., Trichostrongylus sp., Nematodirus sp., Cooperia sp., Bunostomum phlebotornum, Oesophagostornum sp., Muellerius capillaris* y *Dictyocaulus sp.* [7].
b) **Porcinos.** Se emplea una dosis oral de 10 – 15 mg/kg de peso y en una concentración de 40 ppm en el alimento, por 5 a 10 días para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Trichuris suis y Trichinella sp.* [7].
c) **Ovinos y caprinos.** Se emplea una dosis oral de 5 – 10 mg/kg de peso para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Ostertagia sp* [7].
d) **Equinos.** Se emplea una dosis oral de 15 – 20 mg/kg de peso por 5 días para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Dictyocaulus arnfieldi* [7].

1.3.6.Fenbendazol

Es un fármaco del tipo benzimidazol metilcarbamato conocido con el nombre químico [5-(feniltio)-1H-benzimidazol-2-il] metilcarbamato. Se identifica en la ACS con el número de registro CAS 43210-67-9. Tiene un peso molecular de 299 g/mol y una fórmula global representada por: $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ [7,12,13]. La estructura molecular de este fármaco se representa en la Figura 7.

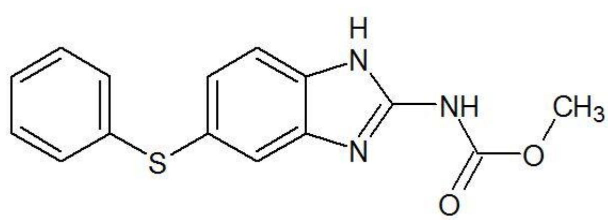


Figura 7. Estructura molecular de Fenbendazol

Este fármaco se administra al mamífero en una dosis que varía entre 5 - 10 mg por kilogramo de peso. Es empleado en el ganado para combatir las siguientes parasitosis.

[1] La denominación "*sp*" en el nombre científico indica que la especie no ha sido determinada

a) **Bovinos.** Se emplea una dosis única de 5 – 7,5 mg/kg de peso para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Haemonchus contortus, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Bunostomum phlebotomum, Nematodims helvetianus, Cooperia sp., Trichostrongylus colulniformis, Oesophagostomum radiatum* y *Dictyocaulus vivapams* [7].

b) **Porcinos.** Se emplea una dosis única de 5 - 10 mg/kg de peso para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Metastrongylus apri, Oesophagostomum dentatum, O. quadrispinulatum, Trichuris suis, Ascaris suum* y *Stephanuris dentatus* [7].

c) **Ovinos y caprinos.** Se emplea una dosis de 5 mg/kg de peso para el tratamiento de parasitosis susceptibles [7].

d) **Equinos.** Se emplea una dosis 10 mg/kg de peso para el tratamiento de parasitosis generadas por: *Strongylus edentatus, S. equinus* y *S. vulgaris* [7].

1.3.7.Triclabendazol

Es un fármaco del tipo benzimidazol tiol halogenado conocido con el nombre químico de 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltio-1H-benzimidazol. Se identifica en la Sociedad Química Americana (American Chemical Society, ACS) con el número de registro 68786-66-3 (Chemical Abstracts Service, CAS). Tiene un peso molecular de 359.6 g/mol y una fórmula global está representada por: $C_{14}H_9Cl_3N_2OS$ [7,14,15]. Su estructura molecular se representa en la Figura 8.

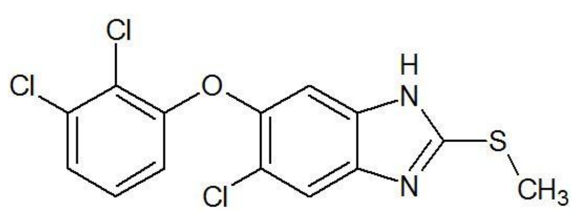


Figura 8. Estructura molecular de Triclabendazol

Este fármaco se administra a una dosis que varía entre 10 - 15 mg por kilogramo de peso. Es empleado para combatir parasitosis generadas por: *Fasciola hepatica* en bovinos y ovinos [7].

1.4. Reacción de oxidación selectiva en el grupo tioéter

Los grupos sulfóxido son compuestos utilizados como importantes intermediarios durante la síntesis de moléculas con actividad farmacológica [16,17]. Siendo la oxidación de grupos tioéter el método más empleado para la obtención de dichos grupos [18], la reacción se muestra en la Figura 9.

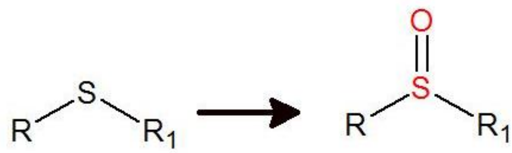


Figura 9. Formación del grupo sulfóxido a partir del grupo tioéter.

Sin embargo, dicha reacción es difícil de controlar en cuanto a intensidad de la oxidación debido a que, en muchos casos el grupo sulfóxido se oxida completamente formado el grupo sulfona [16] (Figura 10).

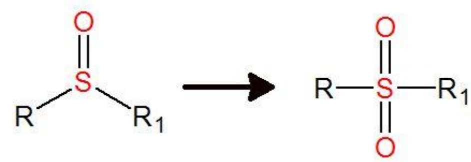


Figura 10. Formación del grupo sulfona

En consecuencia, el desarrollo de métodos catalíticos heterogéneos eficientes y orientados a la oxidación selectiva y parcial de grupos tioéter es actualmente una de las metas de mayor reto en el campo de la síntesis orgánica [19,20].

1.5. Fármacos tipo benzimidazol oxidados selectivamente

Se ha reportado que los fármacos albendazol, fenbendazol y triclabendazol no tienen actividad en su estado inicial, pero luego de ser administrados a un mamífero, son metabolizados enzimáticamente a su estado farmacológicamente activo. Esta activación se lleva a cabo mediante la oxidación enzimática y selectiva del grupo tioéter (-S-), el cual genera las moléculas farmacológicamente activas conocidas como: albendazol sulfóxido, fenbendazol sulfóxido y triclabendazol sulfóxido [7,21], cuyas estructuras se muestran en la Figura 11.

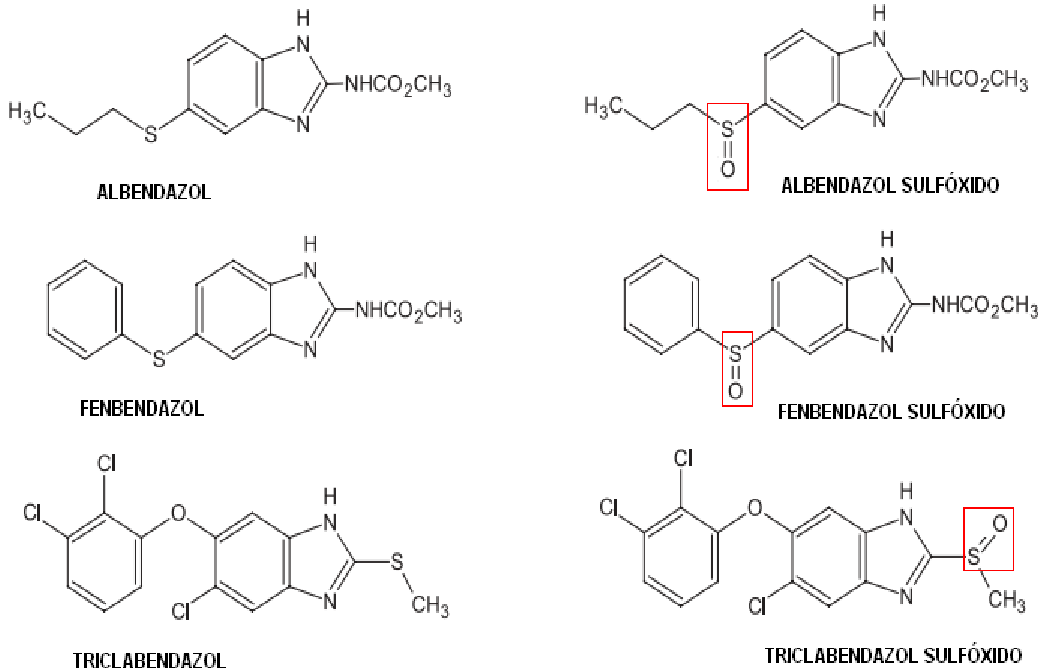


Figura 11. Fármacos benzimidazólicos oxidados selectivamente.

En la actualidad se puede obtener estos fármacos mediante complicados procesos de síntesis que originan un alto costo y poca disponibilidad de los mismos; lo cual genera una oferta comercial casi nula, limita el empleo de estos fármacos en productos farmacéuticos y condiciona a utilizar dosis altas de fármacos no oxidados (albendazol, fenbendazol, triclabendazol, etc.) para obtener actividad terapéutica [21-23].

Sin embargo, estudios recientes reportan que la administración a mamíferos de un benzimidazol oxidado selectivamente (triclabendazol sulfóxido) fue bien tolerada y altamente efectiva durante un periodo de hasta 90 días post tratamiento [22]. Dichos resultados se obtuvieron empleando una dosis de hasta 3 mg por kilogramo de peso del mamífero (Tabla 3).

Estos resultados indicaron que triclabendazol sulfóxido presentó la misma actividad terapéutica que en su estado no oxidado (triclabendazol), a una dosis cuatro veces menor que la habitualmente empleada (3 mg/kg) [7,22].

En consecuencia, la oxidación selectiva y parcial de grupos tioéter en fármacos del tipo benzimidazol posibilitaría reducir su dosis sin alterar su actividad farmacológica e incrementar la disponibilidad y oferta comercial de los mismos en productos farmacéuticos de aplicación veterinaria.

Tabla 3. Efectividad de una composición farmacéutica a base de triclabendazol sulfóxido.

Lote	Dosis administrada (triclabendazol sulfóxido)	Semana de administración	Promedio de huevos por gramo de muestra (Heces)	
			Día 70	Día 90
1	3 mg/kg	4	3	4
2	6 mg/kg	4	1	0
3	9 mg/kg	4	2	0
4	12 mg/kg	4	1	0
5	3 mg/kg	12	180	5
6	6 mg/kg	12	230	0
7	9 mg/kg	12	170	0
8	12 mg/kg	12	210	0
9	Sin tratamiento	No aplica	220	210

1.6. Catálisis

La catálisis se define como la ciencia encargada de estudiar los fenómenos que se presentan como resultado de la acción de un catalizador [24,25]. Esta ciencia representa una de las más importantes tecnologías utilizadas en el campo de las industrias productivas y en las de tratamiento de desperdicios químicos [25].

Un catalizador es una sustancia que modifica la velocidad de una reacción química sin sufrir un cambio permanente en el proceso. Un catalizador reduce frecuentemente la energía de activación global de una reacción química, aportando un mecanismo de reacción completamente distinto a la reacción no catalizada [26,27].

En base a definiciones previas y al conocimiento actual, se detallan las propiedades de un catalizador [28]:

- Un catalizador no puede cambiar el punto final de equilibrio establecido por la termodinámica. Sin embargo, puede aumentar la velocidad para alcanzar dicho equilibrio.
- Un catalizador puede aumentar o disminuir la velocidad de una reacción química. Los catalizadores que reducen la velocidad de reacción se denominan inhibidores.
- Un catalizador puede modificar la dirección o selectividad de una reacción.
- La cantidad de catalizador utilizada durante la reacción es mucho menor comparada con el consumo de los reactantes.

1.7. Clasificación de las reacciones catalíticas

Los estudios en catálisis son clasificados según el número de fases participantes en la reacción [24, 25], de esta forma se presenta la siguiente clasificación:

1.7.1. Catálisis homogénea

Se identifica porque el catalizador se encuentra presente en la misma fase que los reactantes o moléculas que reaccionan [25]. Comprende sistemas catalíticos formados por una sola fase gas o líquida.

1.7.2. Catálisis heterogénea

Se caracteriza porque el catalizador se encuentra presente en una fase diferente a la que se encuentra las moléculas con las que reacciona comúnmente. Comprende sistemas formados por dos o más fases como: gas-sólido, líquido-sólido, gas-líquido-sólido [24]. Los catalizadores heterogéneos suelen tener como centros activos compuestos de metales u óxidos metálicos. Debido a que la reacción catalizada se lleva a cabo en la interfase sólido-fluido, es frecuente el uso de métodos especiales para preparar catalizadores con una gran área superficial y con una alta dispersión de sus centros activos [25]. En general, la catálisis heterogénea presenta las siguientes etapas (Figura 12):

a) Transferencia de masa de los reactantes desde el seno del fluido hasta la superficie externa del sólido.
b) Difusión de los reactantes a través de los poros hacia el centro activo.
c) Adsorción (fisisorción y/o quimisorción) de los reactantes sobre los centros activos del catalizador.
d) Reacción química en la superficie interna del catalizador.
e) Desorción de los productos de la superficie interna del catalizador.
f) Difusión de los productos desde el interior hacia la superficie externa del catalizador.
g) Transferencia de masa de los productos desde la superficie externa del catalizador hacia al seno del fluido.

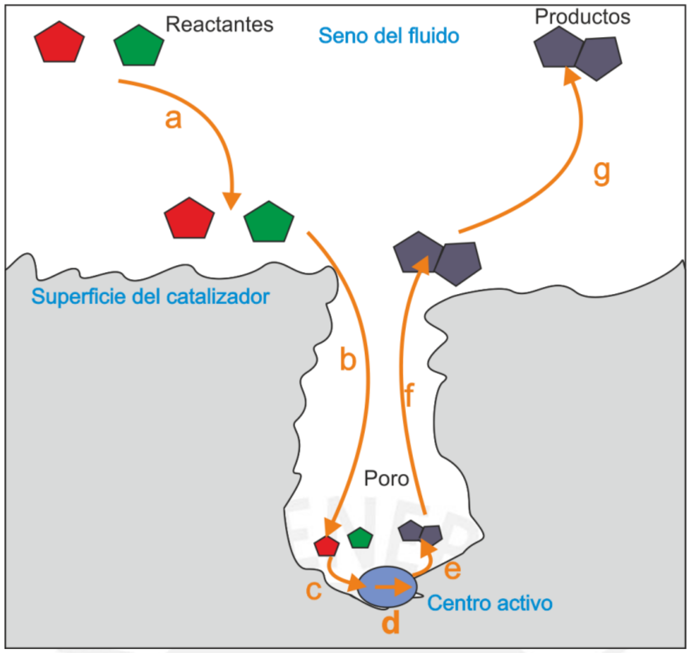


Figura 12. Etapas de una reacción catalítica heterogénea
[Adaptado de Inglezakis,VJ *et al.*2006]

1.8. Definiciones importantes

Un catalizador ideal es aquel que presenta una alta conversión, buena selectividad y alto rendimiento. A continuación se define los términos de mayor importancia en este campo.

1.8.1.Conversión

La conversión se define como el porcentaje de reactante consumido que forma los productos deseados y no deseados en un proceso catalítico. La conversión de un reactante *A* se define como:

$$X_A\,(\%) = \frac{C_{A0}-C_A}{C_{A0}}.(100) \text{ ....(Ecuación 1)}$$

Donde, C_{A0} y C_A son las concentraciones del reactante *A* en el instante inicial y final, respectivamente, expresadas en mmol/L.

1.8.2.Selectividad

Cuando un gran número de reacciones químicas se producen en un sistema, la conversión no entrega suficiente información sobre el proceso catalítico. Esto se debe a que la conversión solamente indica la cantidad de reactante consumido, pero no diferencia esa cantidad en función al tipo de producto formado. En tal sentido, es

necesario utilizar conceptos adicionales. La Figura 13 muestra algunos ejemplos de sistemas simples con varios tipos de reacciones químicas.

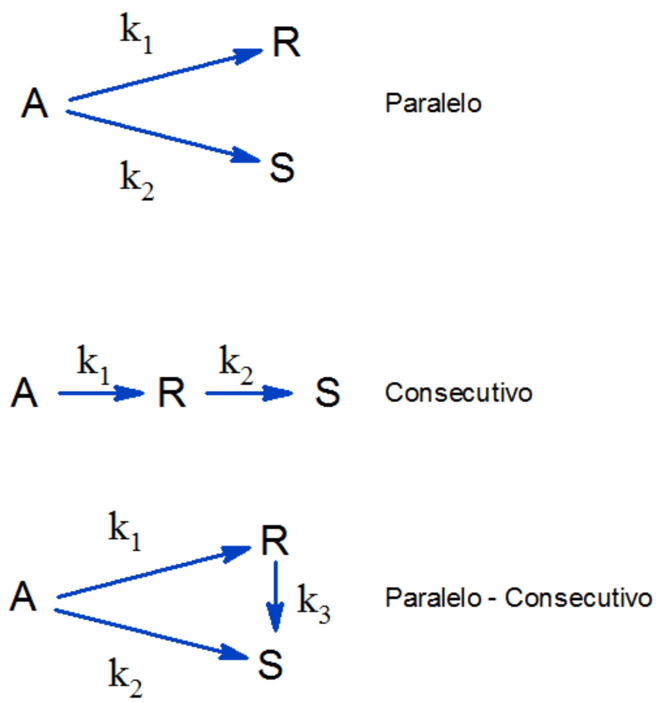


Figura 13. Casos simples de sistemas donde son posibles varias reacciones químicas.

El concepto selectividad se refiere a la especificidad de la reacción y se define como el porcentaje del producto *R* deseado con respecto a la cantidad del reactante *A* consumido. La selectividad de una reacción catalizada depende de las siguientes condiciones específicas: presión, temperatura, composición de los reactantes, extensión de la conversión y naturaleza del catalizador [24]. La selectividad hacia un producto *R* se define como:

$$S_R\ (\%) = \frac{C_R}{C_{A0}-C_A}.(100) \text{ ....(Ecuación 2)}$$

Donde, C_{A0} y C_A son las concentraciones del reactante *A* en el instante inicial y final en un tiempo t, respectivamente y, C_R es la concentración del producto *R* en el tiempo *t,* todas ellas expresadas en mmol/L.

1.8.3.Rendimiento

El rendimiento caracteriza la distribución de productos, es un término usado industrialmente que se refiere a la cantidad de producto que se forma por cantidad de

reactante que se consume en la operación global del reactor [24]. El rendimiento hacia un producto R producido por mol del reactante *A* alimentado al reactor se define como:

$$Y_R\ (\%) = \frac{C_R}{C_{AO}}.(100)$$ ……………(Ecuación 3)

Donde, C_R es la concentración del producto *R* en el tiempo *t*, y C_{AO} es la concentración inicial del reactante *A,* ambos términos expresados en mmol/L. Adicionalmente, se tiene una ecuación que relaciona el rendimiento con las otras definiciones anteriores:

$$Y_R\ (\%) = \frac{X_A\ x\ S_R}{100}$$ ……………(Ecuación 4)

1.8.4.Actividad catalítica

La actividad catalítica indica la velocidad con la cual se induce a la reacción a desplazarse hacia el equilibrio químico. Puede definirse como la propiedad de aumentar la velocidad de la reacción con respecto a la manifestada sin catalizador, en las mismas condiciones de temperatura, presión y concentración de reactivos [24]. Una medida de la actividad de un catalizador es la frecuencia de recambio (TOF: turnover frecuency), la cual es definida como la velocidad de formación de un producto *P* (r_{pro}) en función a la masa del catalizador (m_{cat}) [27].

$$TOF = \frac{r_{pro}}{m_{cat}}$$ ……………(Ecuación 5)

La actividad puede incrementarse usualmente elevando la temperatura, aunque de esta manera se puede también acortar la vida útil del catalizador o incrementar la formación de reacciones indeseables [24].

1.8.5.Productividad catalítica

La productividad de un catalizador indica la cantidad total de un producto específico que puede ser producido con una cantidad dada de catalizador, en determinadas condiciones de reacción. Se puede evaluar mediante un valor adimensional denominado número de recambio (*TON*: turnover number). Siendo, n_{pro} el número de moles del producto y n_{cat} el número de moles del catalizador [27].

$$TON = \frac{n_{pro}}{n_{cat}}$$ ……………(Ecuación 6)

1.8.6.Estabilidad del catalizador.

Debido a los cambios físicoquímicos y térmicos que pueden ocurrir durante una reacción, un catalizador podría desactivarse, es decir, puede perder paulatinamente sus propiedades. En tal sentido, la estabilidad indica la capacidad que tiene un catalizador

para mantener inalteradas sus principales propiedades durante un periodo de tiempo industrialmente aplicable. Las principales propiedades a controlar son la actividad y la selectividad [24].

1.9. Nanotubos de carbono como soporte catalítico

El descubrimiento en 1991 por S. Iijima de los nanotubos de carbono y sus potenciales propiedades (Figura 14), generó un enorme interés en la comunidad científica por estos materiales. En los últimos años, los trabajos de investigación realizados se han centrado en obtener nuevos procesos de síntesis y en la modificación estructural de estas nanoestructuras de carbono, a fin de aprovechar su gran área superficial y estabilidad química en una variedad de aplicaciones, tales como: el almacenamiento de gases, preparación de materiales compuestos, hidrogenación de hidrocarburos, síntesis y preparación de catalizadores [29-36].

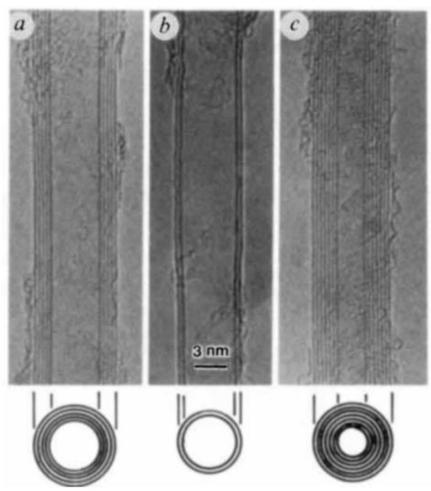


Figura 14. Micrografía electrónica de transmisión (TEM)
[Adaptado de S. Iijima *et al.* 1991]

1.9.1.Estructura y propiedades

Los nanotubos de carbono son estructuras de geometría tubular formadas por una disposición determinada de átomos de carbono unidos entre sí mediante enlaces covalentes resultantes del traslape de orbitales híbridos sp^2. Se los puede definir teóricamente mediante el enrollamiento de una lámina bidimensional de grafito cuyos bordes han sido unidos mediante enlaces covalentes [38]. Si el plano de rotación une los puntos A y B representados en la Figura 15, se genera un nanotubo de carbono con simetría de reflexión conocida como brazo de silla y caracterizado por la denominación 6,6 debido a la ubicación del carbono del punto B en el plano teórico de grafito [37].

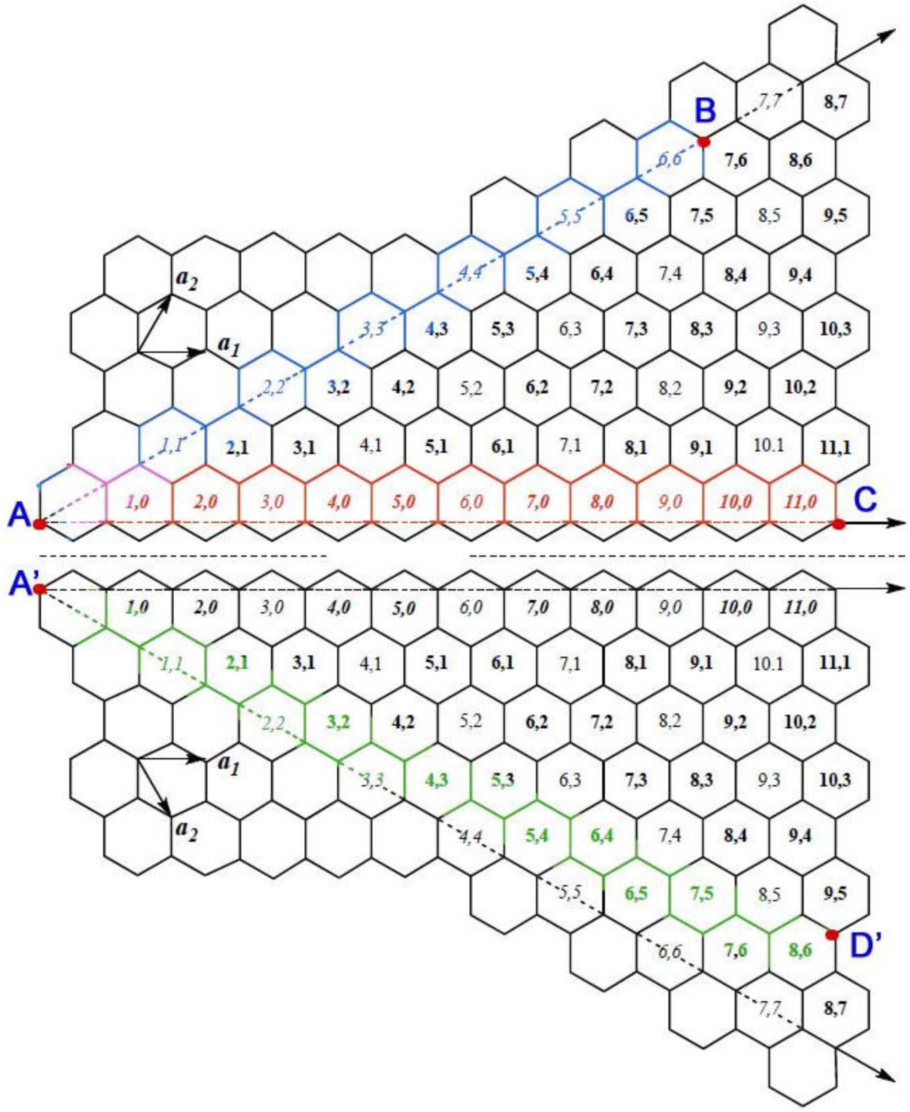


Figura 15. Enrollamiento teórico de una lámina bidimensional de grafito
[Adaptado de Komatsu, N. *et al.* 2010]

De igual manera, si el plano de rotación une los puntos *A* y *C* representados en la Figura 15, se genera un nanotubo de carbono con simetría de reflexión conocida como zigzag y caracterizado por la denominación *11,0* debido a la ubicación del carbono del punto *C* en el plano teórico de grafito. Finalmente, si el plano de rotación une los puntos *A'* y *D`* representados en la Figura 15, se genera un nanotubo de carbono con simetría de reflexión conocida como quiral y caracterizado por la denominación *P- 8,6* debido a la ubicación del carbono del punto *C* en el plano teórico de grafito.

La ubicación de los puntos de unión en el plano y la dirección del plano de rotación generan nanotubos de carbono de morfología diferente, tal y como se pueden apreciar en las Figuras 16 y 17.

Las propiedades de los nanotubos de carbono de capa única (SWNT) están determinadas por su simetría de reflexión. Dicha simetría se obtiene al comparar la disposición espacial de los átomos de carbono, tomando como punto de reflexión una línea que corte perpendicularmente al nanutotubo de carbono, representada por el vector *XY* en la Figura 16.

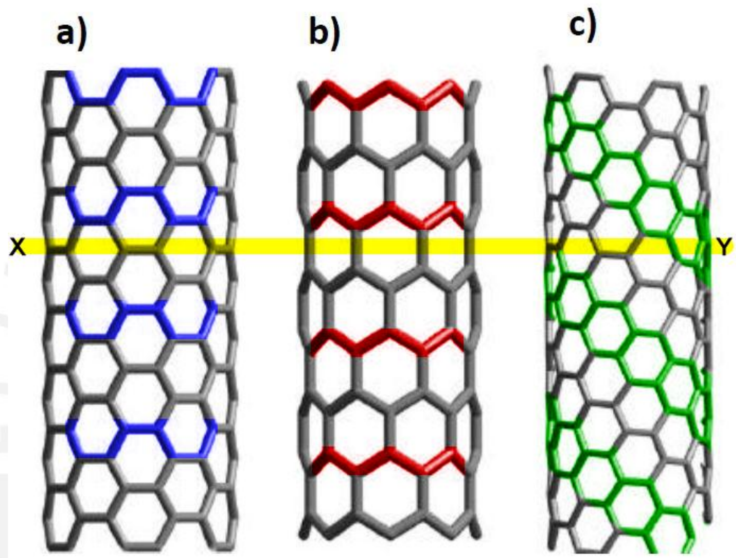


Figura 16. Nanotubos de carbono con diferente simetría.
a) brazo de silla, b) zigzag, c) quiral. [Adaptado de Komatsu, N. *et al.* 2010]

Si se obtiene una imagen inversa, donde los átomos de carbono encajen perfectamente con su imagen reflejada, se considera una simetría no quiral. Esta simetría puede subdividirse en dos tipos: brazo de silla, si la disposición de los átomos de carbono es similar a la Figura 16.a y en tipo zigzag si la disposición de los átomos de carbono es similar a la Figura 16.b. Si no se obtiene una imagen inversa se considera que tiene una simetría quiral, como la mostrada en la Figura 16.c.

En relación a sus propiedades eléctricas, estos materiales pueden tener un comportamiento semiconductor debido a que poseen una complejidad electrónica, asociada con el número de capas de átomos de carbono que los componen y a su simetría. En tal sentido, los nanotubos de carbono de capa simple (SWNT) con simetría tipo brazo de silla presentan propiedades metálicas. En contraste, los SWNT con simetría tipo zigzag y quiral son metálicos o semiconductores (Figura 17).

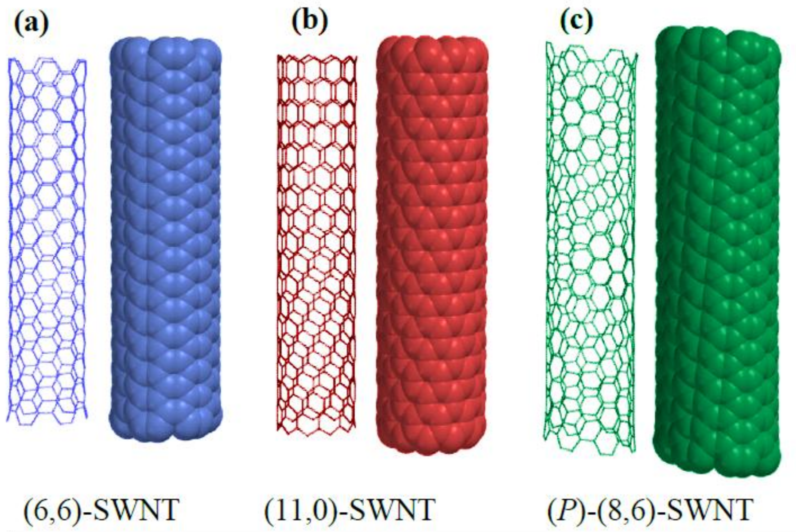


Figura 17. Tipo de simetría según el tipo de enrollamiento en los nanotubos de carbono [Adaptado de Komatsu, N. *et al.* 2010]

En cuanto a las propiedades mecánicas, estas nanoestructuras tienen una alta resistencia mecánica debido a la estabilidad de los enlaces entre los átomos de carbono. Pueden deformarse notablemente y mantenerse en un régimen elástico cuando son sometidas a elevadas fuerzas de deformación. Adicionalmente, poseen buenas propiedades térmicas debido a que presentan una elevada conductividad térmica en la dirección del eje principal del nanotubo [38].

Muy particularmente, los nanotubos de carbono presentan también importantes características que los diferencian de otros materiales a base de carbono utilizados como soporte catalíticos [29, 39,40]. Estas propiedades se agrupan en:

a) Una mayor resistencia a la oxidación en comparación con otras especies derivadas del carbono.
b) Gran capacidad para almacenar hidrógeno en su superficie, lo cual favorece la interacción con las partículas metálicas y la transferencia electrónica entre el soporte y partícula metálica (centro activo).

1.9.2.Clasificación

a) De acuerdo al número de capas, los nanotubos de carbono se clasifican en:

- **Nanotubos de capa única (SWNT).** Son estructuras de carbono que están formadas por una capa bidimensional enrollada de grafito que forma un cilindro con décimas de micrones de longitud y con un radio del orden de los nanómetros.
- **Nanotubos de capa doble (DWNT).** Son materiales formados por dos estructuras tubulares concéntricas, los cuales están separados en una distancia similar a la distancia interplanar del grafito.
- **Nanotubos de capa múltiple (MWNT).** Son materiales formados por más de dos capas concéntricas de forma cilíndrica, los cuales están separados en una distancia similar a la distancia interplanar del grafito. En la Figura 18 se muestran las micrografías electrónicas de transmisión (TEM) de los diferentes tipos de nanotubos de carbono según el número de sus capas [32-33].

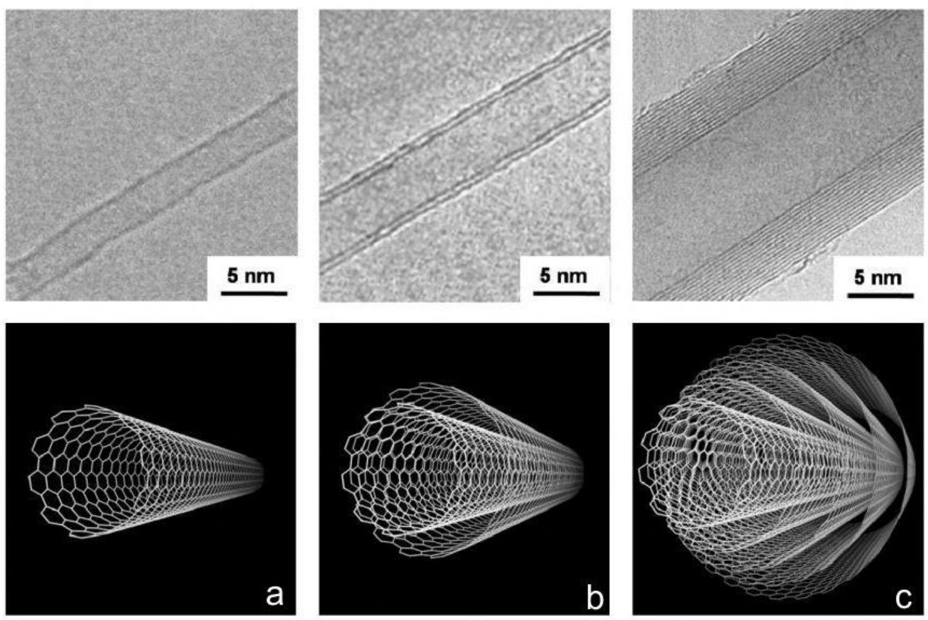


Figura 18. Micrografía TEM de diferentes nanotubos de carbono.
(a) capa única, (b) capa doble y (c) capa múltiple [Adaptado de Shulz, M . *et al.* 2009]

b) Teniendo en cuenta la estructura molecular y la simetría, estos materiales se clasifican en [34]:

- **Nanotubos quiral.** No presentan simetría de reflexión .

- **Nanotubos no-quiral.** Pueden ser de dos formas: zigzag y brazo de silla. En ambos casos poseen simetría de reflexión.

1.9.3. Métodos de preparación de los nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono se pueden preparar mediante los siguientes métodos:

a) Descarga de arco. Este método se basa en la aplicación de un potencial de 20 a 40 V entre dos electrodos de grafito de alta pureza de 5 a 20 µm de diámetro que se encuentran separados entre sí una distancia de 1mm (Figura 19). A través de estos electrodos pasa un flujo de un gas inerte (He) o un gas reactante (O_2) bajo una presión de 30 a 500 torr. Posteriormente, se pone en contacto momentáneamente ambos electrodos para formar el arco eléctrico. La temperatura en la zona ubicada entre los dos electrodos es tan alta que el carbono presente en el ánodo se sublima, forma un plasma entre los electrodos y se deposita en el cátodo formando nanotubos de carbono, carbono amorfo y compuestos relacionados como fullerenos. A medida que se produce la síntesis de los nanotubos de carbono, la distancia entre los electrodos y la estabilidad del plasma debe ser controlada. Este método emplea generalmente catalizadores metálicos como Fe, Ni, Co, Mo, solos o en combinación [41].

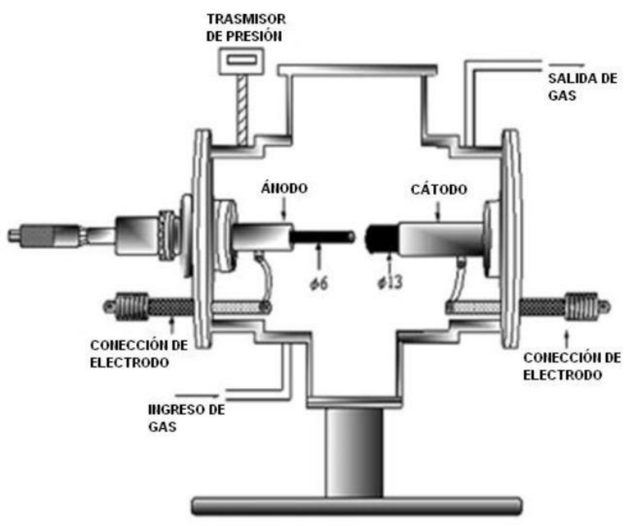


Figura 19. Síntesis de los nanotubos de carbono mediante descarga de arco [Adaptado de Szabo, A. *et al.* 2010]

.

b) Ablación Láser. Este método se basa en el calentamiento hasta 1200 °C de un tubo de cuarzo con argón gaseoso o helio sobre un blanco de grafito (Figura 20). Dentro del tubo se encuentra un colector de cobre, el cual es enfriado por agua.

En el blanco de grafito existen pequeñas cantidades de cobalto y níquel, los cuales actúan como lugares de nucleación catalítica para la formación de los nanotubos. Posteriormente, al incidir por pulso, un rayo intenso de láser (λ =532 nm) sobre el blanco de grafito, el carbono se evapora y es arrastrado por el gas noble desde la zona más caliente a la zona más fría donde se encuentra el colector de cobre. Sobre el colector se condensan los átomos de carbono formando los nanotubos. Mediante este método se pueden obtener nanotubos de 10 a 20 nm de diámetro y 100 μm de largo. Los nanotubos obtenidos por este método presentan mayor pureza (90%) y mejor estructura, sin embargo, la desventaja es el bajo rendimiento reflejado en la baja cantidad de nanotubos sinterizados debido los pequeños depósitos de carbono que se forman [41].

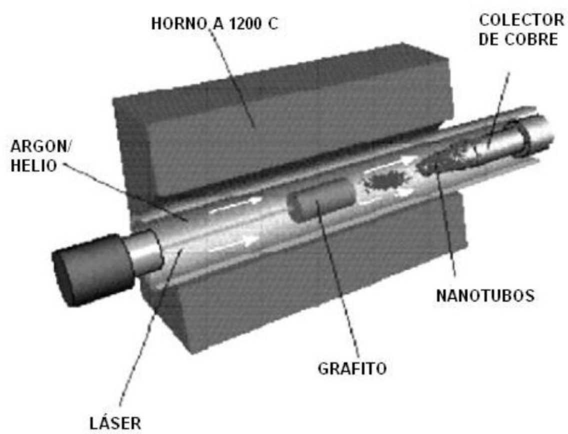


Figura 20. Síntesis de los nanotubos de carbono mediante ablación láser [Adaptado de Szabo, A. *et al.* 2010]

c) **Deposición química de vapor (Catalytic Vapor Phase, CVD)**. Este método se basa en el crecimiento de nanotubos de carbono en presencia de catalizadores metalsoportados con un metal de transición (Ni, Pd, Au, entre otros) como centro activo. Se emplea un reactor a temperaturas cercanas a los 1100ºC. Los nanotubos de carbono se obtienen a partir de la mezcla de dos gases. Uno de ellos funciona como gas de transporte o arrastre (He, N_2, etc.), mientras que el otro funciona como gas precursor (metano, acetileno, monóxido de carbono, etc.), las moléculas del gas precursor se descomponen sobre la superficie de las partículas catalíticas. A medida que avanza la descomposición del gas, los átomos de carbono se van depositando sobre la superficie del catalizador permitiendo así el crecimiento de los nanotubos. Existen varias configuraciones básicas para los equipos utilizados en este método (Figura 21). La primera

configuración utiliza un horno horizontal, mientras que la segunda configuración dispone de un horno en posición vertical. Esta última configuración es empleada para la producción continua de nanofibras y nanotubos. Mediante la deposición química de vapor se producen nanotubos con ambos extremos abiertos. Adicionalmente, el método es considerado como el más adecuado para la producción industrial y continua de los mismos [41].

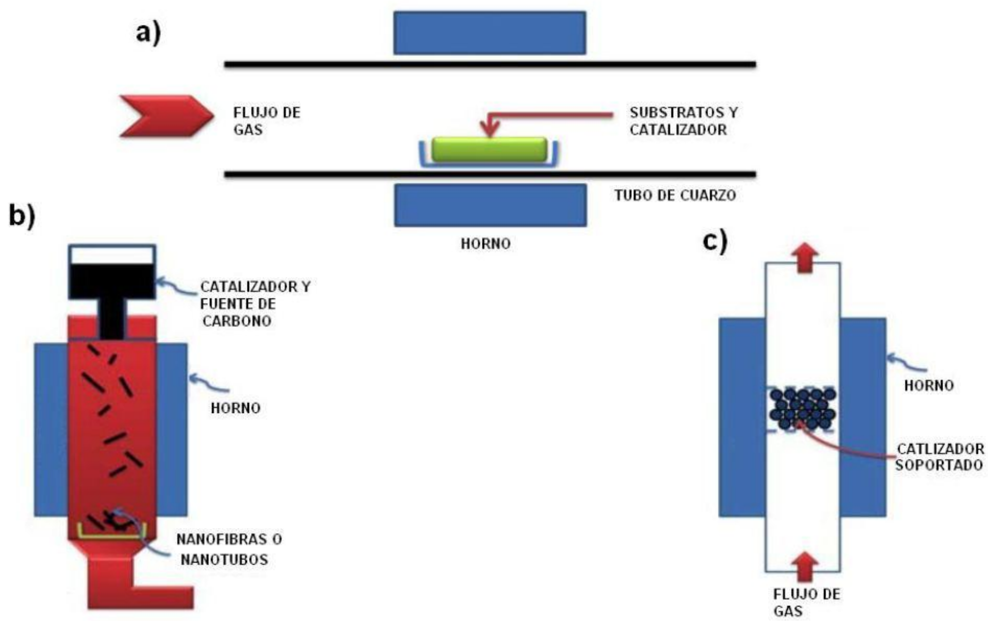


Figura 21. Síntesis de los nanotubos de carbono mediante deposición química de vapor.
a) horno horizontal, b) horno vertical, c) horno vertical con lecho fluido. [Adaptado de Szabo, A. *et al.* 2010]

2. OBJETIVOS

2.1. General

Obtener fármacos benzimidazólicos para el tratamiento de la helmintiasis conocidos como albendazol sulfóxido, fenbendazol sulfóxido y triclabendazol sulfóxido, mediante oxidación catalítica empleando catalizadores a base de molibdeno soportado en nanoestructuras de carbono que contienen nanotubos de carbono.

2.2. Específicos

Preparar mediante impregnación húmeda catalizadores a base de molibdeno soportado en nanotubos de carbono de múltiple capa.

Realizar la caracterización físico-química de los catalizadores y de los productos para la determinación de sus características estructurales y texturales.

Evaluar la influencia del área superficial y la porosidad de cada soporte, en la actividad, selectividad y el rendimiento de la reacción de oxidación catalítica selectiva del grupo tioéter.

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1. Materiales y reactivos

Durante el procedimiento experimental se emplearon los siguientes reactivos:

a) Ácido molibdatofosfórico

Se utilizó ácido molibdatofosfórico grado reactivo marca EMSURE ®, fabricado por Merck KGaA. El lote empleado fue: A0274932. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de ácido molibdatofosfórico

Parámetro	Valor
Sustancias insolubles	≤ 100 ppm
Cloruros (Cl^-)	≤ 50 ppm
Sulfatos (SO_4^{-2})	≤ 100 ppm
Metales pesados (Pb)	≤ 50 ppm
Calcio (Ca)	≤ 100 ppm
Cobre (Co)	≤ 10 ppm
Hierro (Fe)	≤ 50 ppm
Amonio (NH_4)	≤ 30 ppm
Plomo (Pb)	≤ 20 ppm
Pérdida por secado (120ºC)	21,0 - 23,0 %

b) Urea peróxido de hidrógeno

Se utilizó urea peróxido de hidrógeno grado reactivo, fabricado por Merck KGaA. El lote empleado fue: S6313256. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de urea peróxido de hidrógeno

Parámetro	Valor
Solubilidad	500g/L (20ºC)
Punto de fusión	75-85 ºC
Masa molar	94,07 g/mol
pH en solución	6,3 (H_2O, 20ºC)

c) Metanol

Se utilizó metanol grado reactivo, fabricado por Merck KGaA. El lote empleado fue: K40236018. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de metanol

Parámetro	Valor
Pureza (GC)	≥ 99,8
Apariencia / Color	≤ 10 Hazen
Solubilidad en Agua	Conforme
Ácido titulable	≤ 0,0003
Base titulable	≤ 0,0002
Punto de ebullicón	64 - 65 ºC
Acetona	≤ 0,001
Sustancias carbonizables	Conforme
Residuo de evaporación	≤ 0,00a
Agua	≤ 0,1

d) Nanopartículas de carbono

Se utilizaron nanopartículas de carbono a base de nanotubos de carbono de múltiple capa, fabricadas por Chendu Organic Chemicals. Las características fisicoquímicas de este material se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de nanotubos de carbono de múltiple capa

Parámetro	Código		
	TNM1	TNM3	TNMC1
Pureza (%)	> 90 %	> 95 %	> 95 %
Área superficial teórica (m2/g)	> 500 m^2/g	> 200 m^2/g	> 500 m^2/g
Diámetro externo	< 8 nm	10 - 20 nm	< 8 nm
Diámetro interno	2 - 5 nm	5 - 10 nm	2 - 5 nm
Longitud	> 10 µm	10 - 30 µm	10 - 30 µm
Densidad compactada	0,27 g/cm^3	0,22 g/cm^3	0,27 g/cm^3
Densidad real	~ 2,1 g/cm^3	~ 2,1 g/cm^3	~ 2,1 g/cm^3
Contenido de -COOH (%)	-	-	3,86
Contenido de Carbono (%)	97,46	99,4	97,46
Contenido de Níquel (%)	-	0,6	-
Contenido de Aluminio (%)	-	-	0,19
Contenido de Cloro (%)	1,02	-	1,02
Contenido de Cobalto (%)	1,09	-	1,09
Contenido de Asufre (%)	0,24	-	0,24
Conductividad eléctrica	>100 s/cm	>100 s/cm	>100 s/cm

e) Albendazol

Se utilizó como estándar albendazol grado farmacéutico, fabricado por Changzhou Yabang Veterinary. El lote empleado fue: 20090522. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de albendazol

Parámetro	Especificación	Resultado
Aspecto	Polvo blanco	Conforme
Identificación	HPLC	Conforme
Punto de fusión	206,0-212,0ºC	208,9-209,5ºC
Sustancias relacionadas	≤ 1,5 %	Cumple
Pérdida por secado	≤ 0,5 %	0,26%
Residuo de ignición	≤ 0,2 %	0,13%
Cuantificación	≥ 98,50 %	99,08 %

f) Albendazol sulfóxido

Se utilizó como estándar albendazol sulfóxido grado farmacéutico, fabricado por Qingdao kingwish International Trading. El lote empleado fue: 60811046. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de albendazol sulfóxido

Parámetro	Especificación	Resultado
Aspecto	Polvo blanco	Conforme
Identificación	HPLC	Conforme
Valor de pH	5,5 - 7,0	5,8
Sustancias relacionadas	≤ 1,5 %	0,80%
Pérdida por secado	≤ 0,5 %	0,22%
Residuo de ignición	≤ 0,2 %	0,07%
Hierro	≤ 30 ppm	< 0,003
Cuantificación	≥ 98,50 %	99,00 %

g) Fenbendazol

Se utilizó como estándar fenbendazol grado farmacéutico, fabricado por Hebei Veyong Animal Pharmaceutical. El lote empleado fue: 200911007. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 9.

Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de fenbendazol

Parámetro	Especificación	Resultado
Aspecto	Polvo blanco	Conforme
Identificación	HPLC	Conforme
Punto de fusión	231,0-236,0ºC	232,0-232,7ºC
Sustancias relacionadas	≤ 1,5 %	Cumple
Pérdida por secado	≤ 1,0 %	0,24%
Metales pesados	≤ 20 ppm	Cumple
Residuo de ignición	≤ 0,1 %	0,08%
Cuantificación	≥ 99,00 %	99,2 %

h) Fenbendazol sulfóxido

Se utilizó como estándar fenbendazol sulfóxido grado farmacéutico, fabricado por Qingdao kingwish International Trading. El lote empleado fue: 60411015. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 10.

Tabla 11. Propiedades fisicoquímicas de fenbendazol sulfóxido

Parámetro	Especificación	Resultado
Aspecto	Polvo blanco	Conforme
Identificación	FTIR	Conforme
Sustancias relacionadas	≤ 1,0 %	Conforme
Pérdida por secado	≤ 1,0 %	0,24%
Cenizas sulfatadas	≤ 0,2 %	0,07%
Cuantificación	97 % - 100,5 %	99,15%
Tamaño de partícula	90% < 10 µm	Conforme

i) Triclabendazol

Se utilizó como estándar triclabendazol grado farmacéutico, fabricado por Changzhou Eastlake Chemical. El lote empleado fue: 20081018. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 11.

Tabla 12. Propiedades fisicoquímicas de Triclabendazol

Parámetro	Especificación	Resultado
Aspecto	Polvo blanco	Conforme
Identificación	HPLC/IR	Conforme
Punto de fusión	173-178ºC	174,6-175,7ºC
Sustancias relacionadas	≤ 1,5 %	0,24%
Pérdida por secado	≤ 1,0 %	0,17%
Cuantificación	≥ 98,00 %	98,89 %

j) **Triclabendazol sulfóxido**

Se utilizó como estándar triclabendazol sulfóxido grado farmacéutico, fabricado por Xingcheng Chemphar. El lote empleado fue: 20081121. Las características fisicoquímicas de este reactivo se describen en la tabla 12.

Tabla 13. Propiedades fisicoquímicas de triclabendazol

Parámetro	Especificación	Resultado
Aspecto	Polvo blanco	Conforme
Identificación	HPLC/IR	Conforme
Punto de fusión	195-200.ºC	196-196,5ºC
Solubilidad	Etanol y acetona	Conforme
Residuo de Ignición	≤ 0,5 %	0,08%
Pérdida por secado	≤ 1,0 %	0,47%
Cuantificación	≥ 98,00 %	99,56 %

3.2. Técnicas instrumentales empleadas

3.2.1.Microscopia electrónica de barrido (SEM)

El análisis morfológico de las nanopartículas de carbono y de los catalizadores preparados se realizó mediante microscopía electrónica de barrido en un equipo PHILIPS SEM 505DX 4 PRIME-EDAX PV910, capaz de brindar magnificaciones hasta de 20 000X. Los análisis se efectuaron en el Laboratorio de Microscopía de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería. Antes de cada ensayo Una pequeña cantidad (de aproximadamente 0,2 g) de cada muestra se recubrió con oro utilizando un metalizador, el cual permitió la deposición de varias capas conductoras finas y uniformes por ionización.

3.2.2.Análisis por adsorción-desorción de Nitrógeno (SBET)

La medición del área superficial, el área microporosa, el tamaño promedio de poro y la distribución de poro de las nanopartículas de carbono y de los catalizadores preparados se efectuó mediante el empleo del equipo Micromeritics GEMINI-VII modelo 23901 ubicado en el Laboratorio de Fisicoquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería. Se utilizó nitrógeno gas como adsorbato (gas N_2, 99% AGA) y nitrógeno líquido (PRAXAIR) con punto de ebullición -195,79 °C como refrigerante para la condensación del $N_{2(g)}$. Los ensayos de adsorción de $N_{2(g)}$ se realizaron en el rango de presiones parciales (p/p_o) entre 0,005 a 1. Los puntos de equilibrio se midieron siguiendo

el programa GAS MICROMERITICS con un total de 30 puntos y con un tiempo de equilibrio en cada punto de 15 s. El área superficial (S_{BET}) se determinó aplicando el modelo de Brunauer Emmett Teller (BET) mediante la ecuación 7.

$$S_{BET} = \frac{V_m N_A A_{N2} 10^{-20}}{V} \text{..............(Ecuación 7)}$$

Donde:
V_m = volumen molar del gas a condiciones normales (22414cm^3 mol^{-1} g^{-1})
N_A = número de Avogadro (6,023 x 10^{23} moléculas mol^{-1})
A_{N2}= área proyectada por una molécula de N_2 (16,2 Å)

3.2.3.Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

La determinación de grupos funcionales en los fármacos albendazol, febendazol, triclabendazol y en los productos de la reacción catalítica se efectuó mediante el análisis por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). Para tal fin se utilizó un espectrofotómetro FTIR marca Perkin Elmer modelo 1600 ubicado en el Laboratorio de Instrumentación de la Sección Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú.

3.2.4.Cromatografía líquida de alta performance (HPLC)

La cuantificación de los productos de reacción se efectuó mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC) en un equipo AGILENT TECHNOLOGIES 1200 SERIES, equipado con un desgasificador modelo G1322A, una bomba cuaternaria modelo G1310A, un muestreador automático modelo G1329A, un horno para columna modelo G1316A y un detector de diodos modelo G1315D. Dicho equipo se encuentra ubicado en el Centro de Control Analítico (CCA) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de La Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Para el análisis se empleó una columna marca Waters modelo SYMMETRY C18 (100Å, 5µm, 3.9 x 150 mm).

3.3. Preparación de catalizadores metal-soportados

En la preparación de los catalizadores metal-soportados, se utilizó ácido molibdatofosfórico ($Mo_{20}O_3 \cdot P_2O_5 \cdot 51H_2O$) como fuente de molibdeno y nanopartículas de carbono de diferente área superficial como soporte (TNM1, TNM3 y TNMC1) generando los catalizadores denominados CAT1, CAT2 y CAT3 respectivamente. La incorporación del molibdeno al soporte se realizó mediante las siguientes etapas.

a) **Impregnación.**

Se disolvió ácido molibdatofosfórico (MPA) en agua purificada generando una solución acuosa al 0,20 w/v %. Posteriormente se mezcló dicha solución con nanopartículas de carbono en cantidades descritas en las tablas 14-16. De esta manera se formó una suspensión semisólida que fue agitada mediante ultrasonido durante 30 minutos

Tabla 14. Cantidades utilizadas para la preparación del catalizador CAT1

Componente	Cantidad según diseño (g)	Factor	Cantidad teórica (g)	Cantidad pesada (g)
Soporte : TNM1 (g)	1,9698	5X	9,8490	9,8977
Fuente de Molibdeno : MPA (g)	0,0302	5X	0,1510	0,1547
Solvente: H_2O (mL)	15	5X	75	75
Cantidad de catalizador (g)	2,0000	5X	10,0000	10,0524

Tabla 15. Cantidades utilizadas para la preparación del catalizador CAT2

Componente	Cantidad según diseño (g)	Factor	Cantidad teórica (g)	Cantidad pesada (g)
Soporte TNM3 (g)	1,9698	5X	9,8490	9,877
Fuente de Molibdeno : MPA (g)	0,0302	5X	0,1510	0,1547
Solvente: H_2O (mL)	15	5X	75	75
Cantidad de catalizador (g)	2,0000	5X	10,0000	10,0317

Tabla 16. Cantidades utilizadas para la preparación del catalizador CAT3

Componente	Cantidad según diseño (g)	Factor	Cantidad teórica (g)	Cantidad pesada (g)
Soporte TNM3 (g)	1,9698	2X	3,9396	3,9416
Fuente de Molibdeno : MPA (g)	0,0302	2X	0,0604	0,0610
Solvente: H_2O (mL)	15	2X	30	30
Cantidad de catalizador (g)	2,0000	2X	4,0000	4,0026

b) **Secado**

Cada una de las suspensiones semisólidas preparadas en el paso anterior fue depositada en su correspondiente matraz de vidrio borosilicato con capacidad para

250 mL. Posteriormente se secó cada suspensión en una estufa, primero a 60ºC durante 4 horas y después a 110ºC durante 24 horas.

c) **Calcinación**

Se tomó una muestra de 2 gramos de cada suspensión seca y se la depositó en su respectivo crisol de porcelana. Posteriormente se calcinó cada una de las tres muestras a una temperatura de 400ºC durante 4 horas. Se utilizó una velocidad de calentamiento de 10ºC por minuto desde la temperatura ambiente (30 ± 2 ºC) hasta la temperatura de calcinación (400ºC). La composición y las condiciones de preparación de cada catalizador preparado se detalla en la Tabla 17.

Tabla 17. Composición y condiciones de preparación de los catalizadores metal-soportados

	CAT 1	CAT 2	CAT 3
Centro activo (% en peso)			
Ácido Molibdatofosfórico	1,51	1,51	1,51
Molibdeno	0,95	0,95	0,95
Soporte (% en peso)			
TNM1	98,49	-	-
TNM3	-	98,49	-
TNMC1	-	-	98,49
Temperatura de secado inical (ºC)	60	60	60
Tiempo de secado (h)	4	4	4
Temperatura de secado (ºC)	110	110	110
Tiempo de secado (h)	24	24	24
Velocidad de calentamiento hasta llegar a la temperatura de calcinación (ºC/minuto)	10	10	10
Temperatura de calcinación (ºC)	400	400	400
Tiempo de calcinación (h)	4	4	4

3.4. Reacción de oxidación catalítica selectiva

La reacción de oxidación catalítica selectiva se efectuó en un sistema tipo *batch* discontinuo. Se prepararon 12 ensayos de reacción según lo detallado en la tabla 18. Cada ensayo de reacción se mantuvo a temperatura ambiente (25 ± 2ºC) y a una atmósfera de presión. La masa de catalizador empleada en cada sistema fue de 100 mg con un contenido teórico de Molibdeno (Mo) igual a 0,9570 % en peso. Se empleó metanol (CH_3OH) como medio

de reacción con un volumen de 50mL y urea peróxido de hidrógeno (UPH), cuya fórmula es $H_2NCONH_2{\cdot}H_2O_2$, como agente oxidante. Cada ensayo de reacción se dejó en reposo durante 72 horas. Después finalizado el tiempo de reacción se procedió a separar por filtración los sólidos no disueltos y el catalizador de la solución metanólica. Los productos de la reacción catalítica fueron extraídos de la solución mediante la técnica de precipitación por cambio de solvente. Los sólidos extraídos fueron separados por filtración y secado a 60 ºC por 12 horas. Se empleó la espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) para caracterizar los productos de reacción en comparación con su respectivo estándar (albendazol (ABZ), febendazol (FBZ) y triclabendazol (TBZ)). Todas las muestras sólidas fueron mezcladas y trituradas con bromuro de potasio (KBr) a una relación en peso de 1 a 40, en un mortero de ágata. La mezcla fue comprimida en una prensa hidráulica a una presión de 10 a 15 Pa con la finalidad de formar una tableta. Durante la compresión la muestra se sometió a vacío por 1 minuto. El espectro FTIR de cada muestra fue medido a rango espectral de 4000–400 cm^{-1}. La evaluación de las bandas de absorción se efectuó entre 2000 y 400 cm^{-1}.

Tabla 18. Condiciones de formación de las muestras producidas por los catalizadores

Muestras producidas en cada ensayo experimental	ABZ (mmol)	FBZ (mmol)	TBZ (mmol)	CAT1 (mmol Mo)	CAT2 (mmol Mo)	CAT3 (mmol Mo)	UHP (mmol)	CH_3OH (mL)	Tiempo Reacción (h)
1C	0,3	-	-	0,01	-	-	4,25	50	72
2C	0,3	-	-	-	0,01	-	4,25	50	72
3C	0,3	-	-	-	-	0,01	4,25	50	72
4C	-	0,3	-	0,01	-	-	4,25	50	72
5C	-	0,3	-	-	0,01	-	4,25	50	72
6C	-	0,3	-	-	-	0,01	4,25	50	72
7C	-	-	0,3	0,01	-	-	4,25	50	72
8C	-	-	0,3	-	0,01	-	4,25	50	72
9C	-	-	0,3	-	-	0,01	4,25	50	72
1C'	0,3	-	-	0,01	-	-	4,25	50	48

Nota: La muestra **1C'** se produjo en las mismas condiciones que la muestra **1C** pero a diferente tiempo de reacción

3.5. Estudio cinético de la reacción catalítica

Con la finalidad de determinar la velocidad de formación de los productos de reacción catalítica, se prepararon tres ensayos de reacción según lo descrito en la tabla 19. Para ello, se disolvió 0,1 mmol de ABZ con 0,2 mmol de urea peróxido de hidrógeno (UHP), en 50 mL de metanol (CH_3OH). A la mezcla se le adicionó el correspondiente catalizador en la proporción indicada en la tabla 19. El sistema de reacción se mantuvo en agitación y se tomaron muestras de 1mL a los 0, 2, 5, 10, 15, 25, 30, 45 y 60 minutos. Para evitar que la reacción continuara, cada muestra fue mezclada con 5mL de agua purificada para generar la precipitación de los solutos y puesta a congelación durante 1 hora a -15ºC. Posteriormente se agregó 1mL de

metanol, acidificado con ácido clorhídrico al 1%, a cada muestra para disolver los sólidos precipitados y posibilitar su análisis por cromatografía líquida de alta performance (HPLC). Cada muestra antes de su análisis presentó una concentración teórica de 0,075 mg/mL de albendazol.

Tabla 19. Condiciones de reacción para los ensayos cinéticos

Sistema	ABZ (mmol)	CAT1 (mmol Mo)	CAT2 (mmol Mo)	CAT3 (mmol Mo)	UHP (mmol)	CH_3OH (mL)
BLANCO	0,1	-	-	-	0,2	50
1D	0,1	0,0025	-	-	0,2	50
2D	0,1	-	0,0025	-	0,2	50
3D	0,1	-	-	0,0025	0,2	50

3.6. Estudio de estabilidad de catalizadores metal-soportados

Se extrajo por filtración los catalizadores CAT1, CAT2 y CAT3 de los ensayos de reacción 1D, 2D y 3D, respectivamente. Cada catalizador fue lavado con 10 mL metanol. Este procedimiento se repitió 3 veces. Finalmente los tres catalizadores fueron secados a temperatura ambiente durante 24 horas. De esta manera se denominó a cada catalizador previamente usado como CAT1', CAT2' y CAT3'.

Posteriormente, se prepararon tres ensayos de reacción según lo descrito en la tabla 20. Se tomaron muestras de 1mL a los 0, 5, 10, 15, 30, y 60 minutos. Transcurrido el tiempo predeterminado para cada muestra y para evitar que la reacción continuara, cada muestra fue mezclada con 5mL de agua purificada para generar la precipitación de los solutos y puesta en congelación durante 1 hora a -15ºC. Posteriormente se agregó 1mL de metanol, acidificado con ácido clorhídrico al 1%, a cada muestra para disolver los sólidos precipitados y posibilitar su análisis por cromatografía líquida de alta performance (HPLC). El análisis de cada muestra se efectuó con la metodología analítica empleada para los estudios cinéticos.

Tabla 20. Condiciones de reacción para los ensayos de estabilidad de los catalizadores

Ensayo experimental	ABZ (mmol)	CAT1' (mmol Mo)	CAT2' (mmol Mo)	CAT3' (mmol Mo)	UHP (mmol)	CH_3OH (mL)
J	0,1	0,0025	-	-	0,2	50
K	0,1	-	0,0025	-	0,2	50
L	0,1	-	-	0,0025	0,2	50

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis morfológico de los soportes catalíticos y de los catalizadores

El análisis morfológico se efectuó mediante microscopia electrónica de barrido (SEM). En las figuras 22-24 se muestran la morfología superficial de los soportes consistente en nanopartículas de carbono denominadas TNM1, TNM3 y TNMC1, respectivamente. La figura 22 presenta partículas de tamaño irregular formadas por la unión de filamentos delgados de hasta 1 µm de longitud. Estas partículas presentan poros poco profundos y con una distribución aleatoria en su superficie. Las figuras 23 y 24 presentan partículas de tamaño irregular mezcladas con fibras de longitud mayor a las 4 µm.

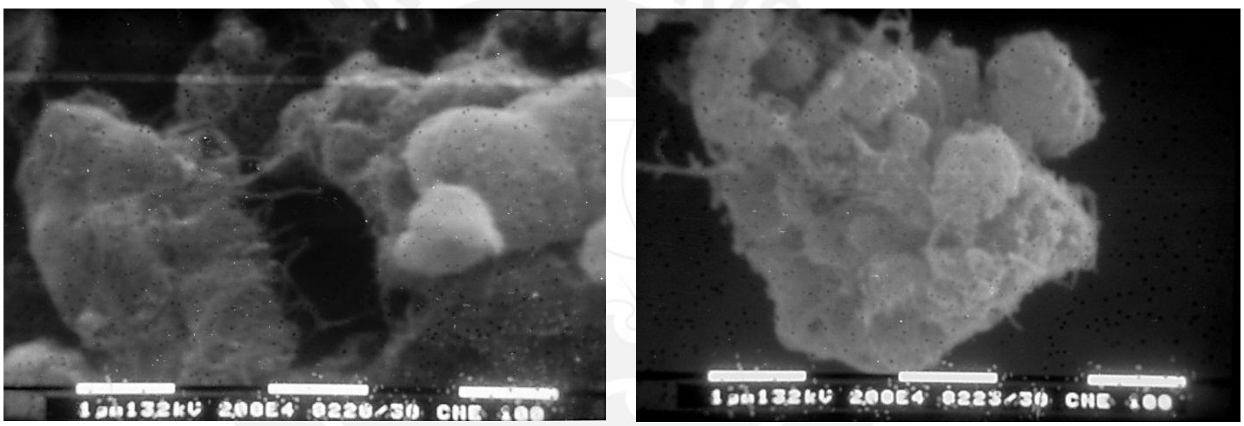


Figura 22. Micrografías SEM de nanopartículas de carbono tipo TNM1. Ampliación 20 000X

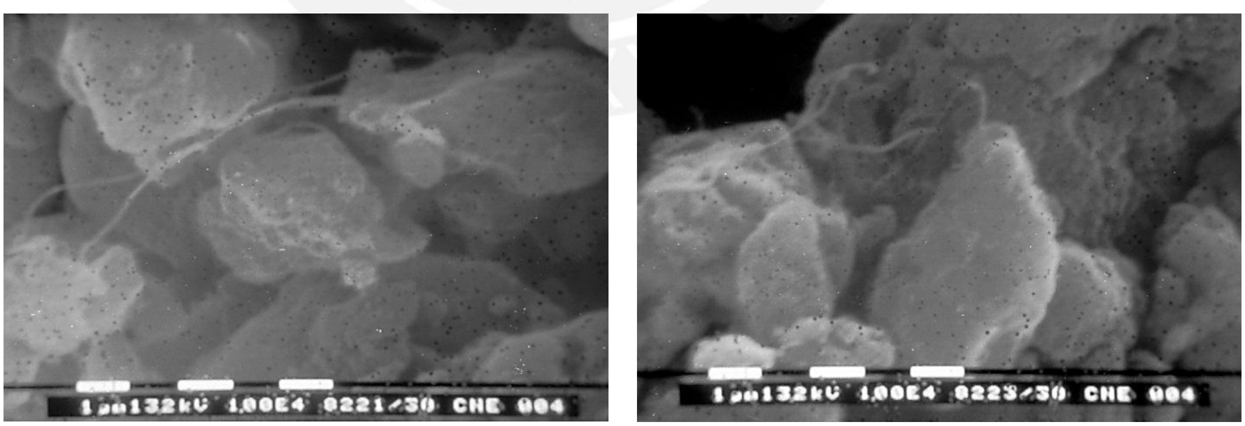


Figura 23. Micrografías SEM de nanopartículas de carbono tipo TNM3. Ampliación 10 000X

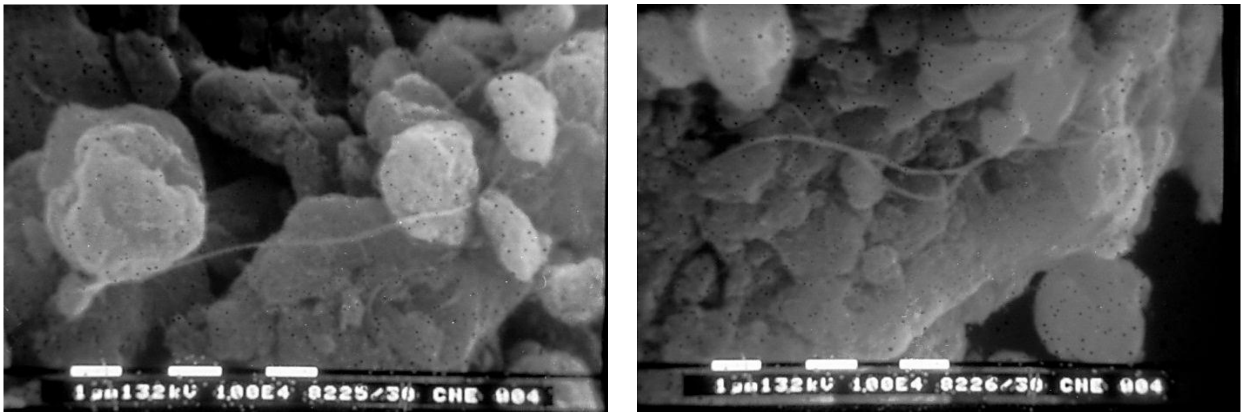


Figura 24. Micrografías SEM de nanopartículas de carbono tipo TNMC1. Ampliación 10 000X

En las figuras 25-27 se muestra la morfología de los catalizadores CAT1, CAT2 y CAT3, respectivamente. No se evidenció diferencias significativas entre las superficies de los tres catalizadores y sus respectivos soportes (TNM1, TNM3 y TNMC1). En todas las micrografías analizadas se evidencian partículas de tamaño irregular formadas por la unión de filamentos delgados de hasta 4 µm de longitud.

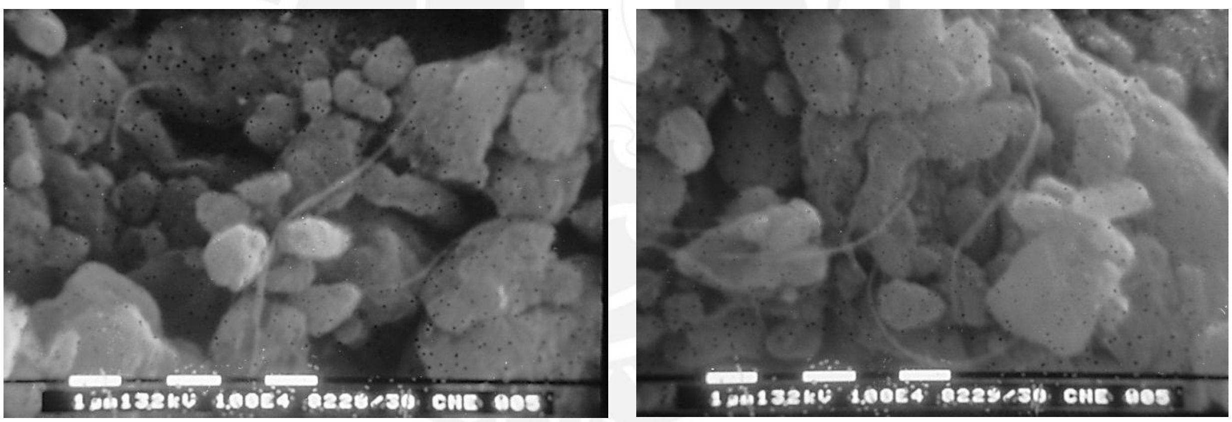


Figura 25. Micrografía SEM del catalizador CAT1. Ampliación 10 000X

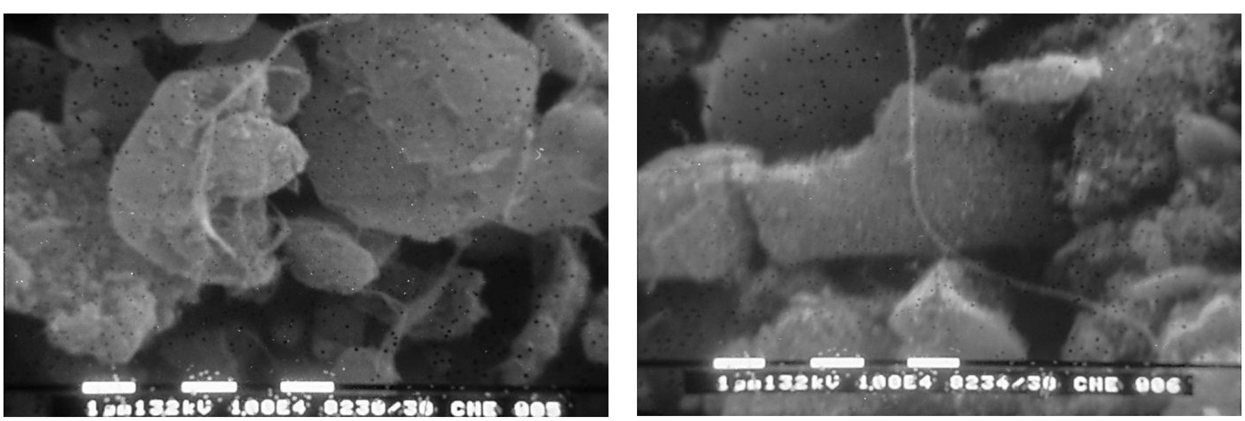


Figura 26. Micrografía SEM del catalizador CAT2. Ampliación 10 000X

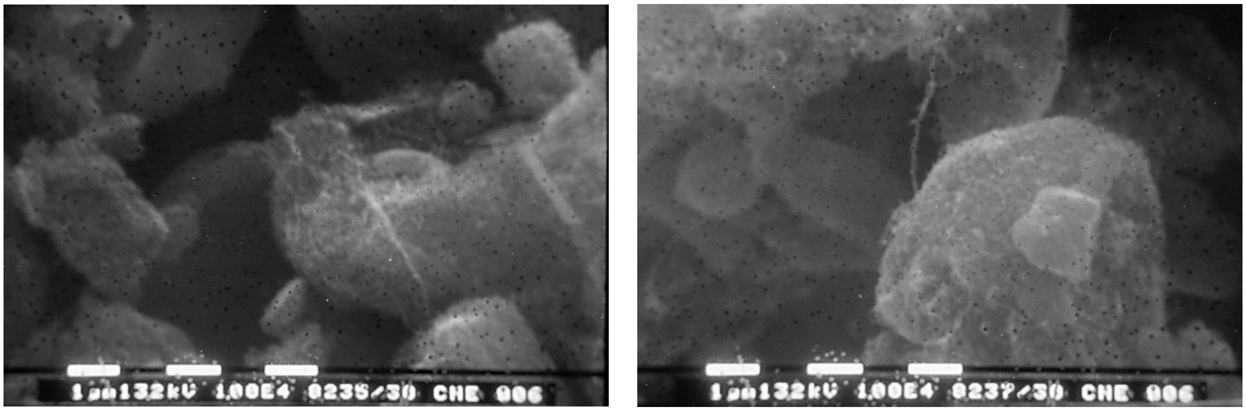


Figura 27. Micrografía SEM del catalizador CAT3. Ampliación 10 000X

4.2. Determinación de las propiedades texturales

Se determinaron las propiedades texturales de las diferentes muestras mediante el empleo de isotermas de adsorción de N_2 a condiciones de presión y temperatura estándar (STP). Se empleó un sistema sólido-gas a una temperatura de 77K. Posteriormente se calculó el área superficial mediante la ecuación del modelo BET (Ecuación 7).

La figura 28 muestra que las nanoestructuras de carbono denominadas TNM1, TNM3 y TNMC1 presentan en general isotermas de adsorción Tipo IV. Lo cual identifica a los materiales microporosos (con diámetro de poro (d_p)< 2nm) y mesoporosos (50nm > d_p > 2 nm). Adicionalmente, se observa la formación de un bucle de histéresis del Tipo H1, lo cual evidencia la presencia de poros estrechos o cilíndricos.

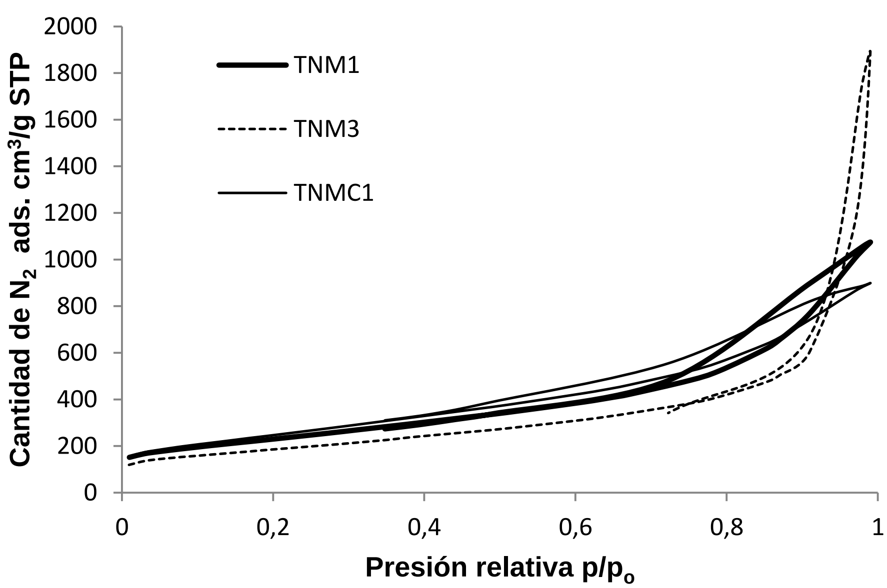


Figura 28. Isotermas de adsorción de las nanopartículas tipo TNM1, TNM3 y TNMC1

Las figuras 29-31 muestran comparativamente la variación de las isotermas de adsorción de cada tipo de nanopartícula de carbono después de ser transformada en catalizador. La figura 29 muestra que la forma de la isoterma de CAT1 es similar al del soporte TNM1, lo que indicaría que la incorporación de molibdeno y posterior tratamiento térmico ha afectado en baja proporción las características texturales del catalizador final. Se aprecia una ligera elevación de la gráfica correspondiente a CAT1 a presiones relativas (p/p_o) cercanas a 1, este comportamiento se produce debido a un efecto de condensación capilar. Este mismo efecto también se observa en catalizadores CAT2 y CAT3. En la figura 32 se muestra en forma comparativa los tres catalizadores, se puede apreciar que la isoterma del catalizador CAT3 presenta una mayor pendiente que la CAT1 y mucho mayor que la CAT2, a presiones relativas altas lo que es indicativo de una adsorción en multicapa.

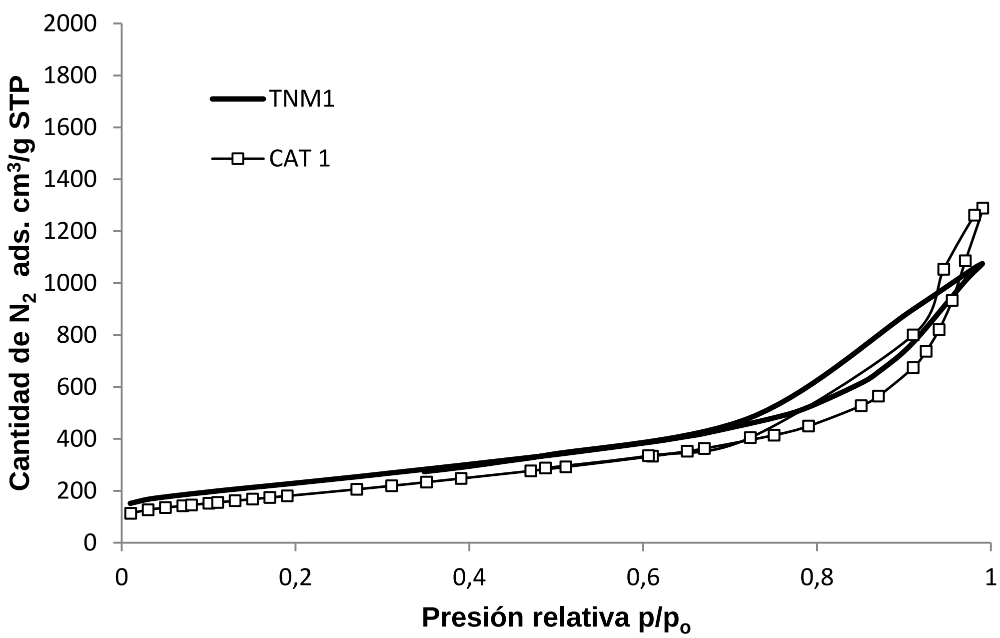


Figura 29. Isotermas de adsorción de los nanopartículas tipo TNM1 y del catalizador CAT1

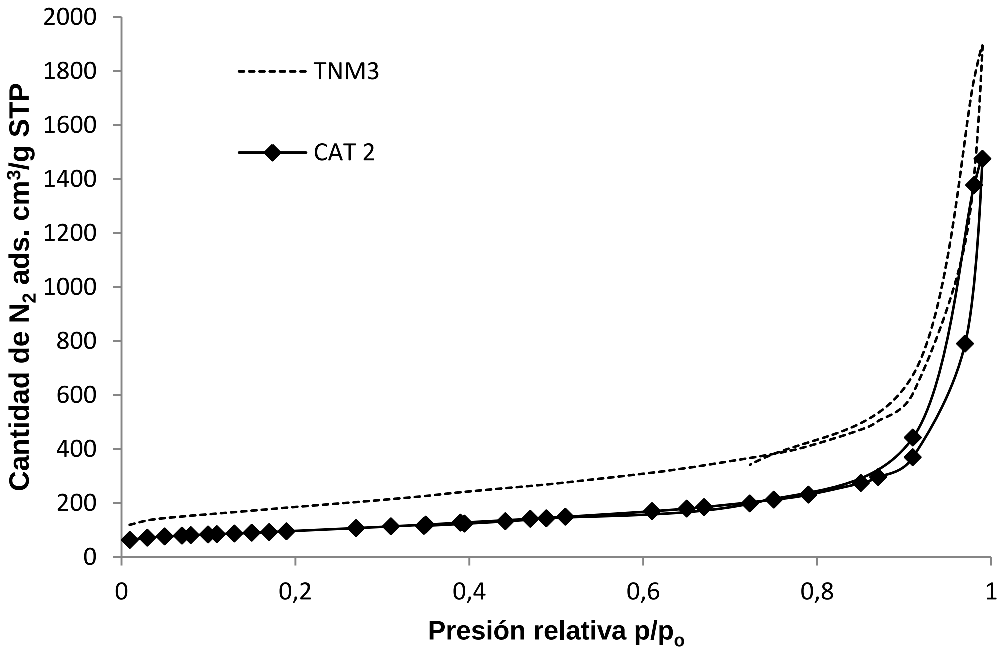


Figura 30. Isotermas de adsorción de los nanopartículas tipo TNM3 y del catalizador CAT2

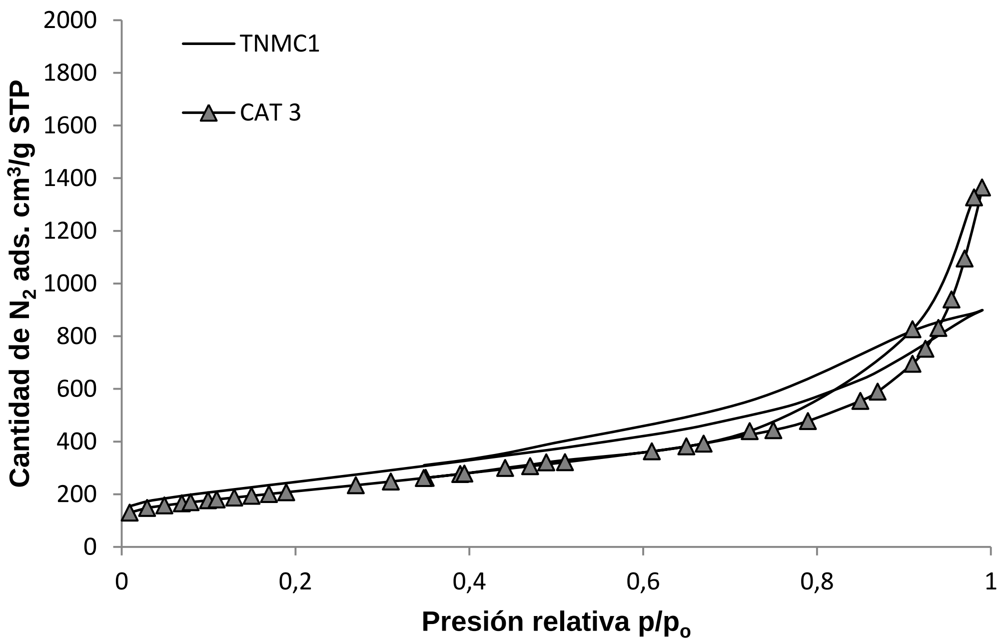


Figura 31. Isotermas de adsorción de los nanopartículas tipo TNMC1 y del catalizador CAT3

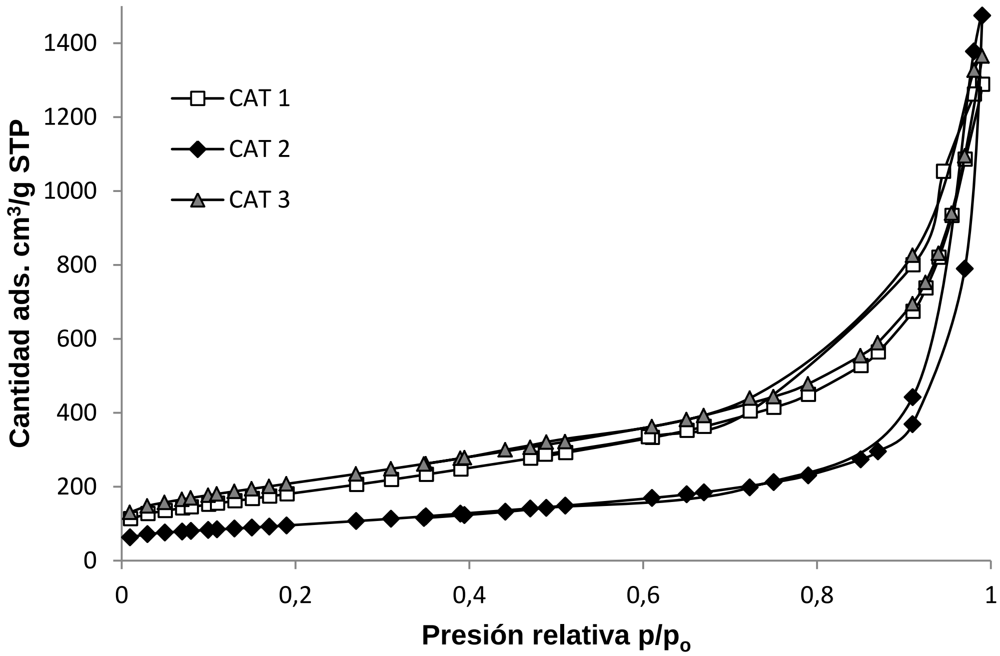


Figura 32. Isotermas de adsorción de los catalizadores CAT1, CAT2 y CAT3

La tabla 21 muestra las características texturales de cada muestra. Entre los soportes, los mayores valores del área superficial, volumen y diámetro de poro lo presentó el soporte TNMC1, lo cual es concordante con lo observado en la isoterma (Figura 31). Curiosamente la muestra TNM3 presenta una menor área superficial pero un mayor volumen de poro comparado con los otros soportes, lo cual se asocia a la formación de poros grandes, como así lo evidencia la distribución de poros del material (Figura 33), en donde se observa que en los soportes TNM1 y TNMC1, predominan más los poros pequeños (microporos).

En relación con los catalizadores, el área superficial de éstos fue menor (mas en el CAT2) con relación a sus respectivos soportes, y ello puede deberse a la contracción térmica a la que fueron sometidos durante la preparación. Particularmente se aprecia que las nanopartículas del tipo TNM3 redujeron 47,15% su área superficial. En contraste, las nanopartículas tipo TNM1 y TNMC1 sólo redujeron su área superficial en 17,78% y 14,74%, respectivamente. Este comportamiento es respaldado por las notables diferencias en el diámetro y volumen de poro que presentan las nanopartículas tipo TNM3 en comparación a las del tipo TNM1 y TNMC1 (figura 33). Dichas diferencias mantienen su proporción después de generar los catalizadores CAT1, CAT2 y CAT3 (figura 34).

Tabla 21. Características texturales de las nanoestructuras de carbono (soportes) y catalizadores

Parámetro	TNM1	CAT1 (TNM1)	TNM3	CAT2 (TNM3)	TNMC1	CAT3 (TNMC1)
Área superficial BET (m^2/g)	813,6335	669,0035	648,8883	342,9507	885,709	755,1136
Volumen máximo de poro (cm^3/g)	1,6619	1,9930	2,9216	2,2810	1,3906	2,1110
Diámetro promedio de poro (nm)	15,8824	33,6948	78,3250	100,8739	83.015	35,3702

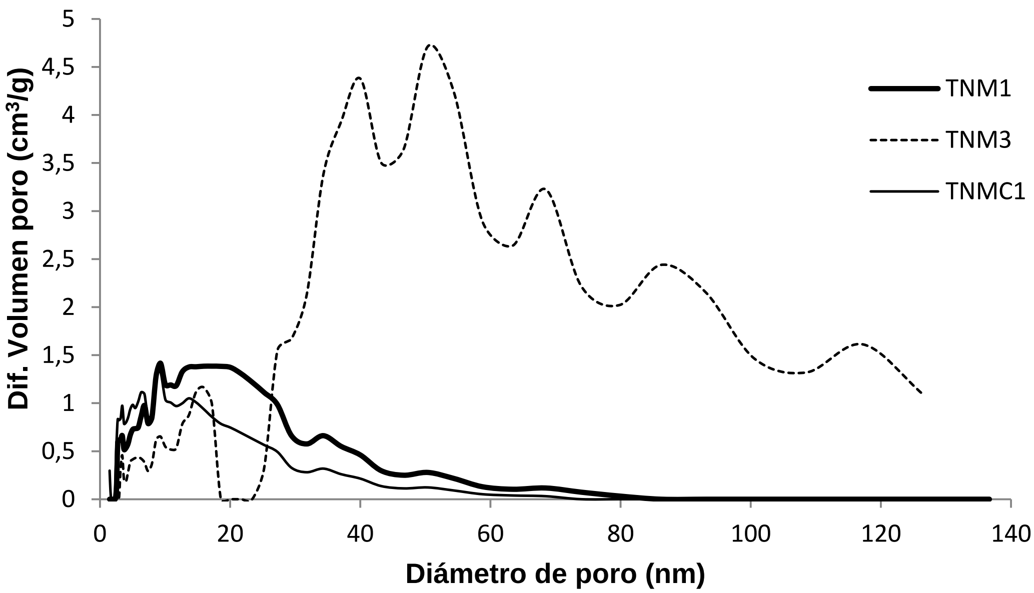


Figura 33. Distribución del diámetro de poros de nanopartículas tipo TNM1, TNM3 y TNMC1

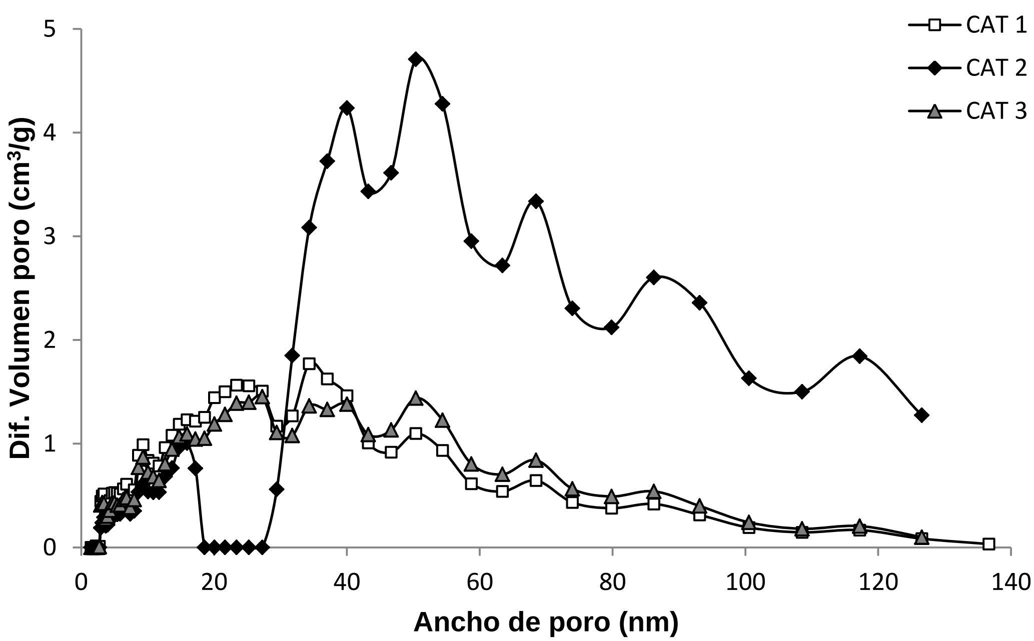


Figura 34. Distribución del diámetro de poros de catalizadores CAT 1, CAT 2 y CAT 3

Las figuras 35-37 muestran comparativamente la variación de la distribución del diámetro de poro entre un tipo específico de nanopartícula de carbono y el catalizador generado por tratamiento térmico. En la figura 37 no se aprecia una diferencia marcada en la distribución de poros del catalizador CAT2 con relación al soporte TNM3. Mayores cambios se observa en la distribución de los poros de los catalizadores CAT1 (Figura 35) y mucho más en el caso de CAT3 (Figura 36), con formación de poros de mayor diámetro (mesoporos) en comparación con sus respectivos soportes.

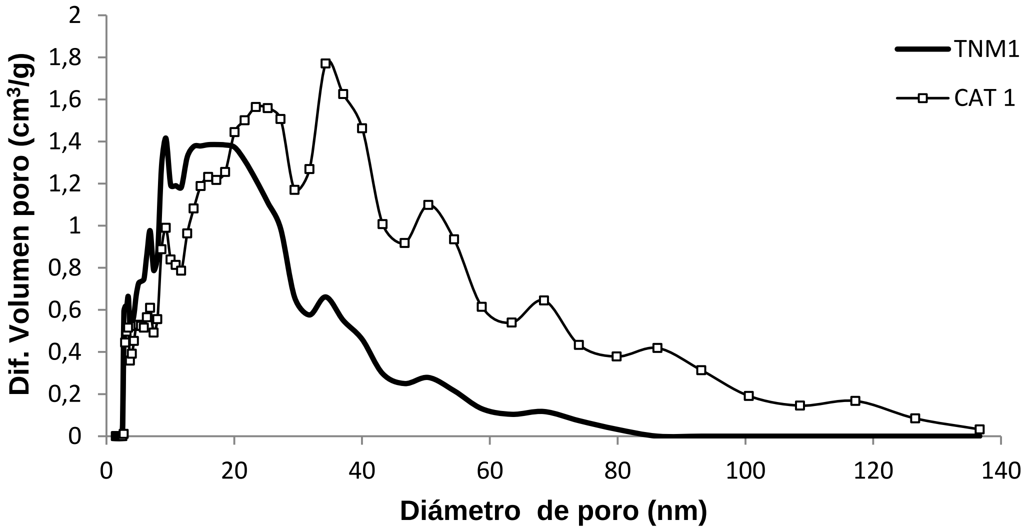


Figura 35. Distribución de poros de los nanopartículas tipo TNM1 y del catalizador CAT 1

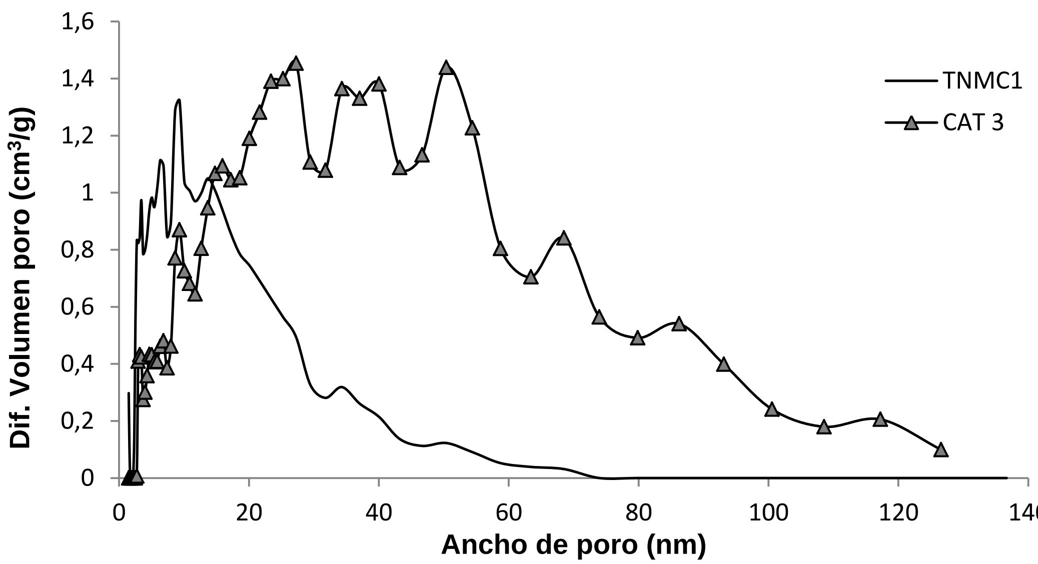


Figura 36. Distribución de poros de los nanopartículas tipo TNMC1 y del catalizador CAT3

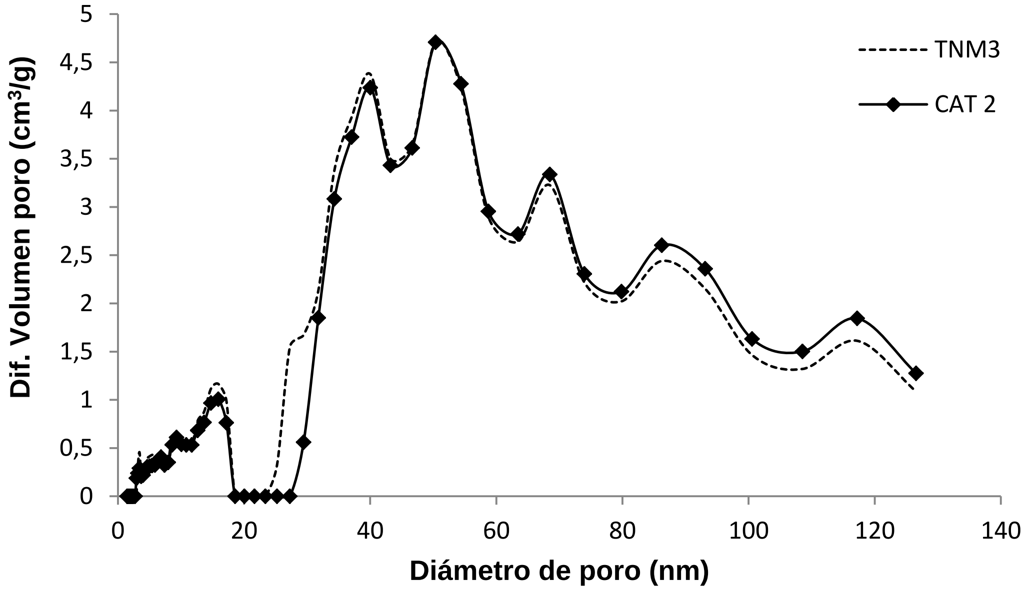


Figura 37. Distribución de poros de los nanopartículas de carbono tipo TNM3 y del catalizador CAT 2

4.3. Caracterización de productos de reacción catalítica

La caracterización de los productos se efectuó mediante la espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR). El análisis de los espectros FTIR evidenciaron 6 zonas de absorción comunes (figuras 38-62). Las señales comprendidas entre 1680-1640 cm^{-1} son atribuidas a la tensión del grupo carbonilo C=O. De la misma manera, las señales comprendidas entre 1594-1576 cm^{-1} y 1378-1329 cm^{-1} son atribuidas a la vibración de los grupos C=N y C-N respectivamente; en especial en anillos heterocíclicos presentes en fármacos del tipo benzimidazol. Las señales comprendidas entre 1190-1120 cm^{-1} corresponden a la vibración simétrica del grupo sulfona O=S=O. Las señales comprendidas entre 1060-1020 cm^{-1} corresponden a la vibración del grupo sulfóxido S=O. Finalmente, las señales comprendidas entre 800-600 cm^{-1} son características de los compuestos heterocíclicos y son atribuidas a la vibración del grupo C-H.

Las figuras 38-44 describen la evaluación comparativa del espectro FTIR de albendazol después de 72 horas de reacción producida por los catalizadores denominados CAT1, CAT2 y CAT3; generándose de esta manera las muestras 1C, 2C y 3C (Tabla 22). Los espectros evaluados indican la ausencia de grupos sulfóxido (S=O). Sin embargo, las tres muestras indicaron la presencia de grupos sulfona (O=S=O).

Tabla 22. Condiciones de formación de las muestras producidas por los catalizadores

Código de las muestras producidas en cada ensayo experimental	ABZ (mmol)	FBZ (mmol)	TBZ (mmol)	CAT1 (mmol Mo)	CAT2 (mmol Mo)	CAT3 (mmol Mo)	UHP (mmol)	CH_3OH (mL)	Tiempo Reacción (h)
1C	0,3	-	-	0,01	-	-	4,25	50	72
2C	0,3	-	-	-	0,01	-	4,25	50	72
3C	0,3	-	-	-	-	0,01	4,25	50	72
4C	-	0,3	-	0,01	-	-	4,25	50	72
5C	-	0,3	-	-	0,01	-	4,25	50	72
6C	-	0,3	-	-	-	0,01	4,25	50	72
7C	-	-	0,3	0,01	-	-	4,25	50	72
8C	-	-	0,3	-	0,01	-	4,25	50	72
9C	-	-	0,3	-	-	0,01	4,25	50	72
1C'	0,3	-	-	0,01	-	-	4,25	50	48

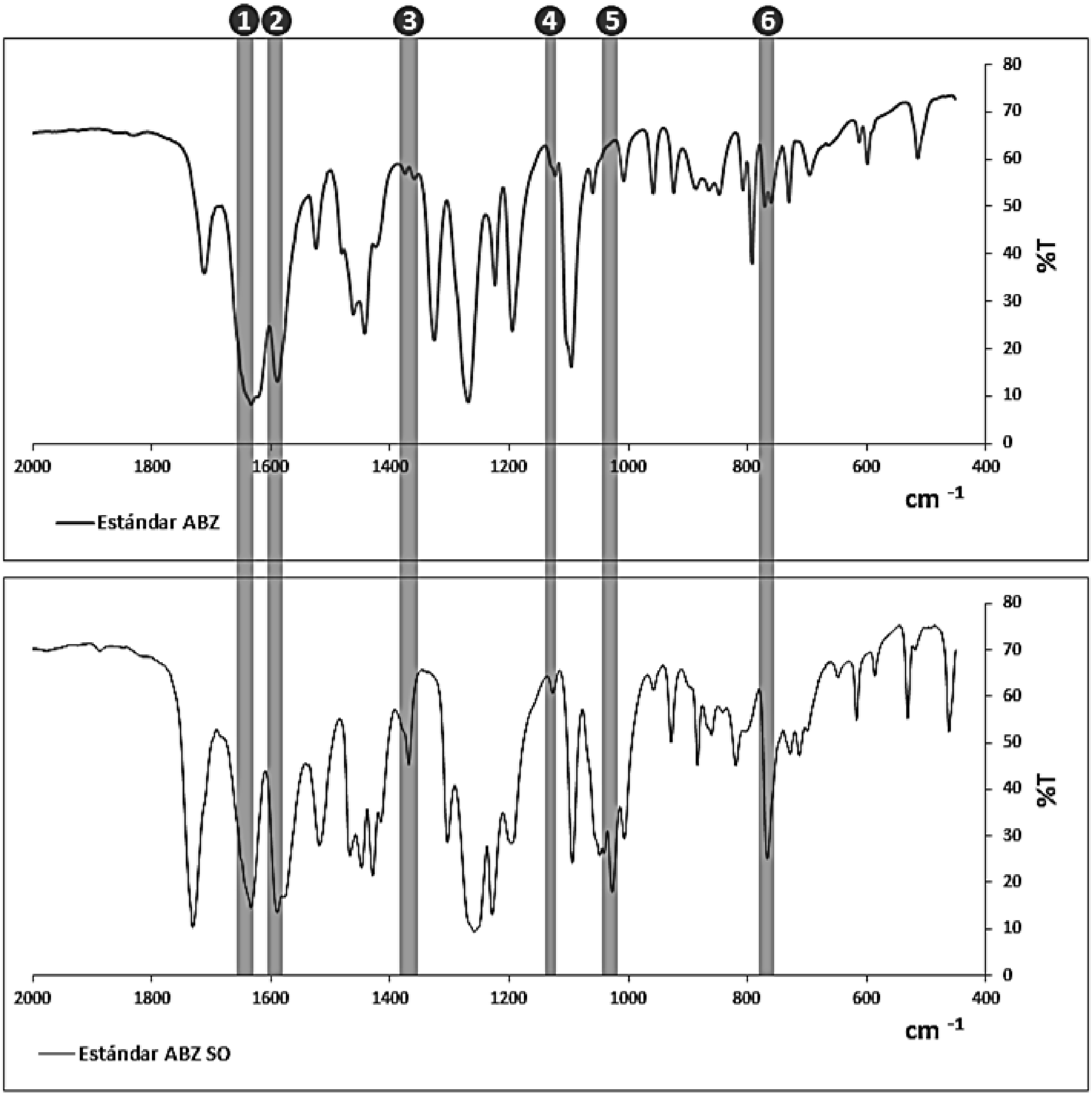
Nota: La muestra **1C'** se produjo en las mismas condiciones que la muestra **1C** pero a diferente tiempo de reacción

Las figuras 45-51 describen la evaluación comparativa del espectro FTIR de fenbendazol después de 72 horas de reacción producida por los catalizadores CAT1, CAT2 y CAT3; generándose de esta manera las muestras 4C, 5C y 6C. Los espectros evaluados indican la ausencia de grupos sulfóxido y grupos sulfona. Adicionalmente, las figuras 52-58 describen la evaluación comparativa del espectro FTIR de triclabendazol después de 72 horas de reacción producida por los mismos catalizadores; generándose de esta manera las muestras 7C, 8C y 9C. Los espectros evaluados también indicaron la ausencia de grupos sulfóxido y grupos sulfona. Finalmente, las figuras 59-60 describen la evaluación comparativa del espectro FTIR de albendazol después de 48 horas de reacción producida por el catalizador CAT1; generándose de esta manera la muestra 1C'. Los espectros evaluados indicaron también la presencia de grupos sulfóxido (S=O) y grupos sulfona (O=S=O).

La presencia de grupos sulfona y la ausencia de grupos sulfóxido en las muestras 1C, 2C y 3C sumado a la presencia de ambos grupos en la muestra 1C**'**; denota la dependencia del tiempo de reacción frente al tipo de productos obtenidos. El hecho de contar con sólo grupos sulfona en las muestras 1C, 2C y 3C luego de 72 horas de reacción nos permite establecer la siguiente hipótesis: El tiempo de reacción fue excesivo y que el agente oxidante probablemente oxidó la totalidad de los grupos tioéter (-S-) a su correspondiente grupo sulfóxido (S=O) y posteriormente sobreoxidó los grupos sulfóxido generando grupos sulfona (O=S=O).

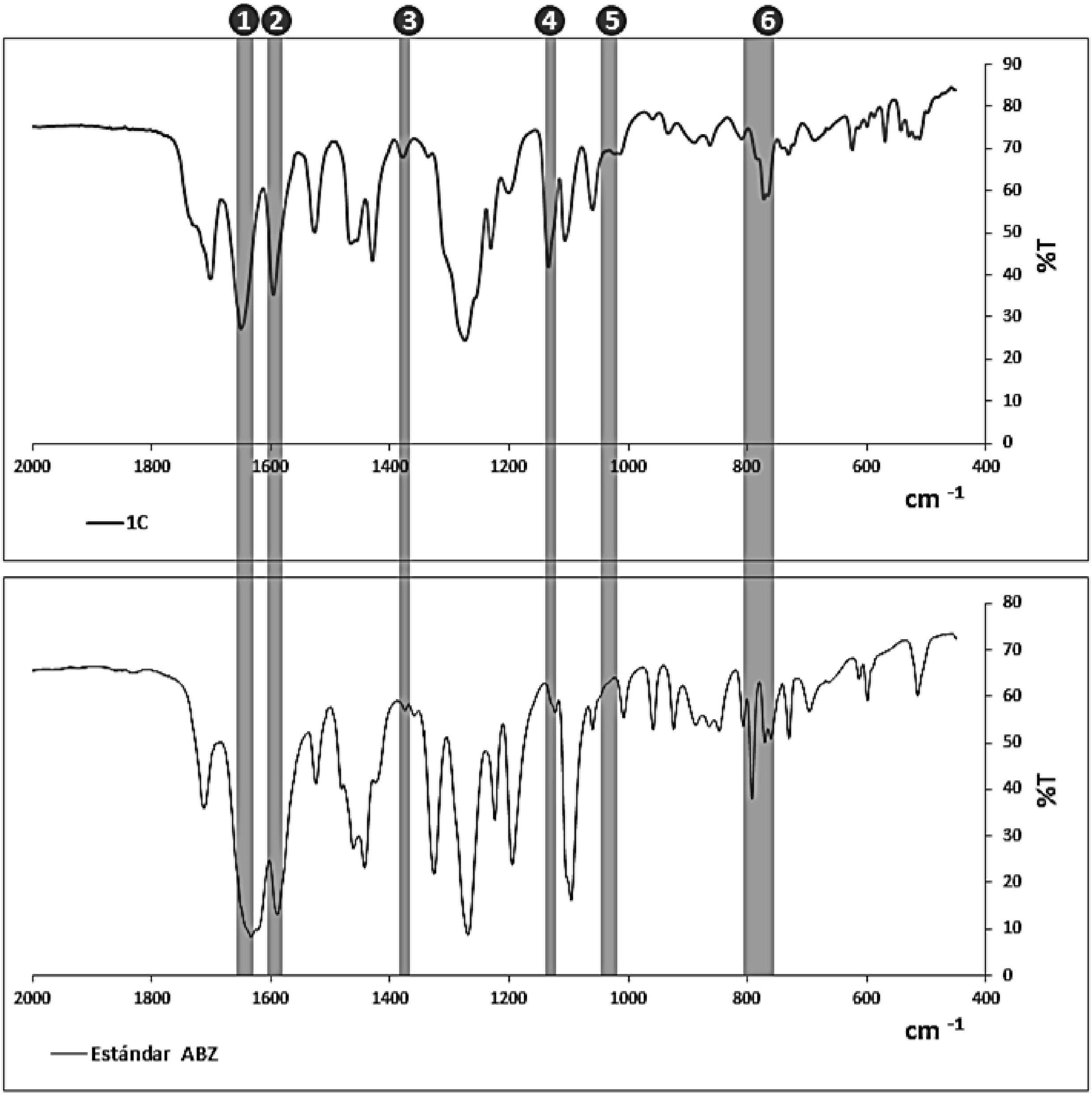
Esta hipótesis se justifica por el hecho de que después de 48 horas de reacción, se obtuvo grupos sulfóxido y sulfona en la misma muestra (1C'). La ausencia de grupos sulfóxido y sulfona en las muestras 4C-9C indicarían que la concentración de agente oxidante, la masa de catalizador y el medio de reacción posiblemente no hayan sido los más adecuados para la

oxidación selectiva de fenbendazol y triclabendazol. En contraste, estos tres parámetros de reacción fueron altamente efectivos en la oxidación selectiva de albendazol (figuras 45-60).



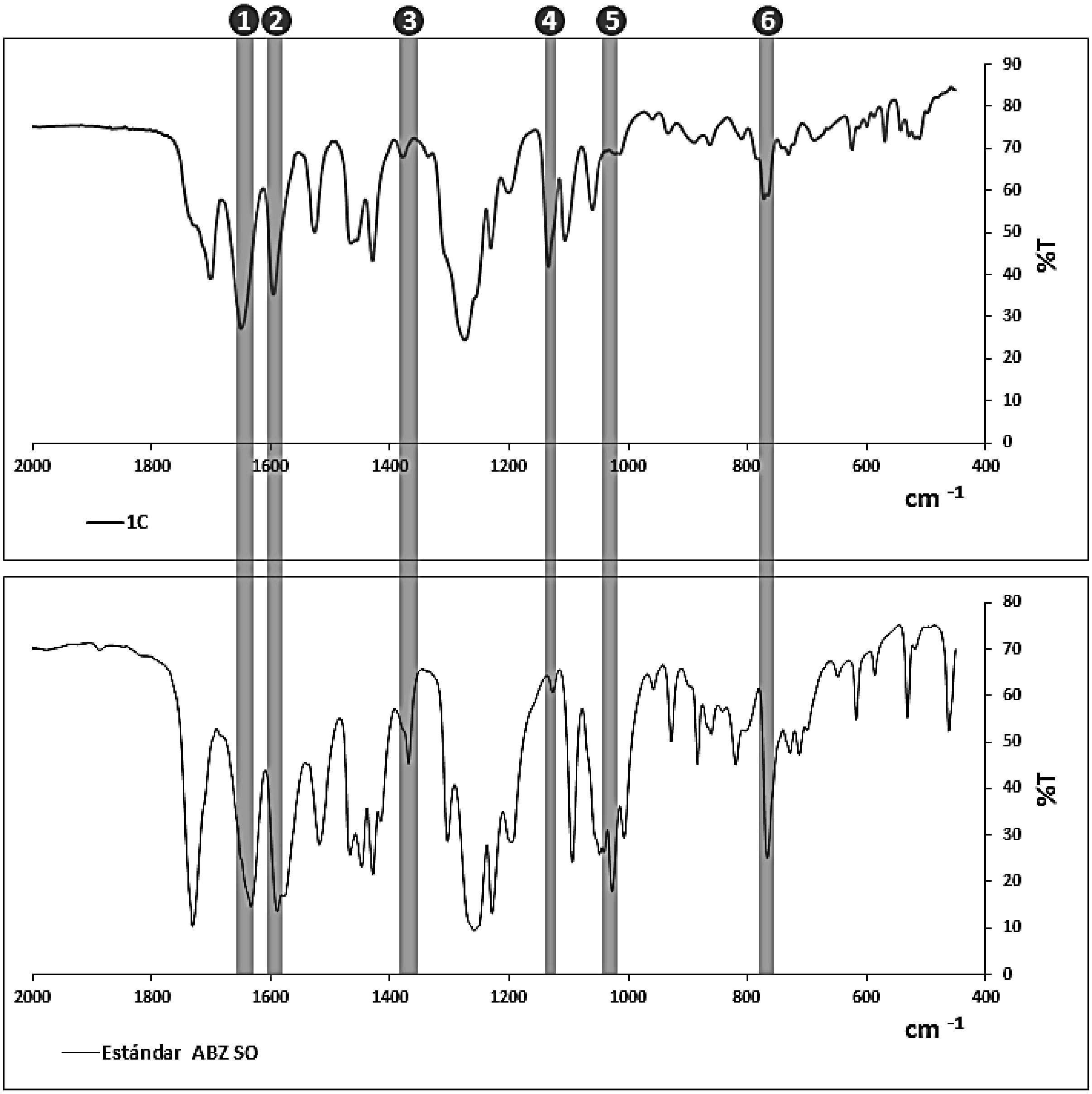
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Estándar ABZ (cm^{-1})	1642	1594	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772
Estándar ABZ SO (cm^{-1})	1637	1592	1371	NO SIGNIFICATIVO	1029	768

Figura 38. Espectro FTIR de albendazol (ABZ) frente a albendazol sulfóxido (ABZSO)



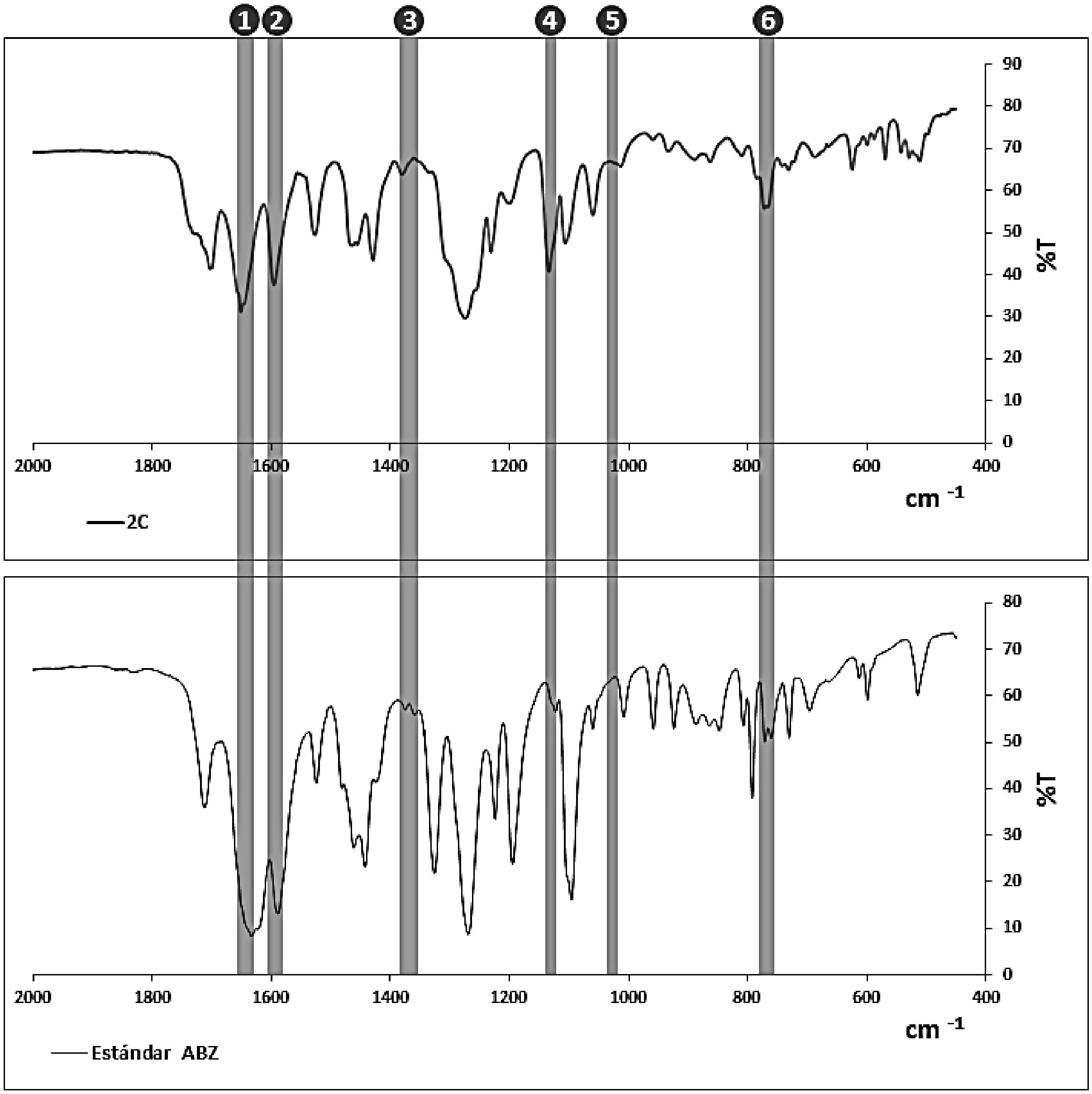
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 1C (cm^{-1})	1652	1598	1385	1136	NO SIGNIFICATIVO	775
Estándar ABZ (cm^{-1})	1642	1594	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 39. Espectro FTIR del producto de reacción 1C frente a albendazol (ABZ)



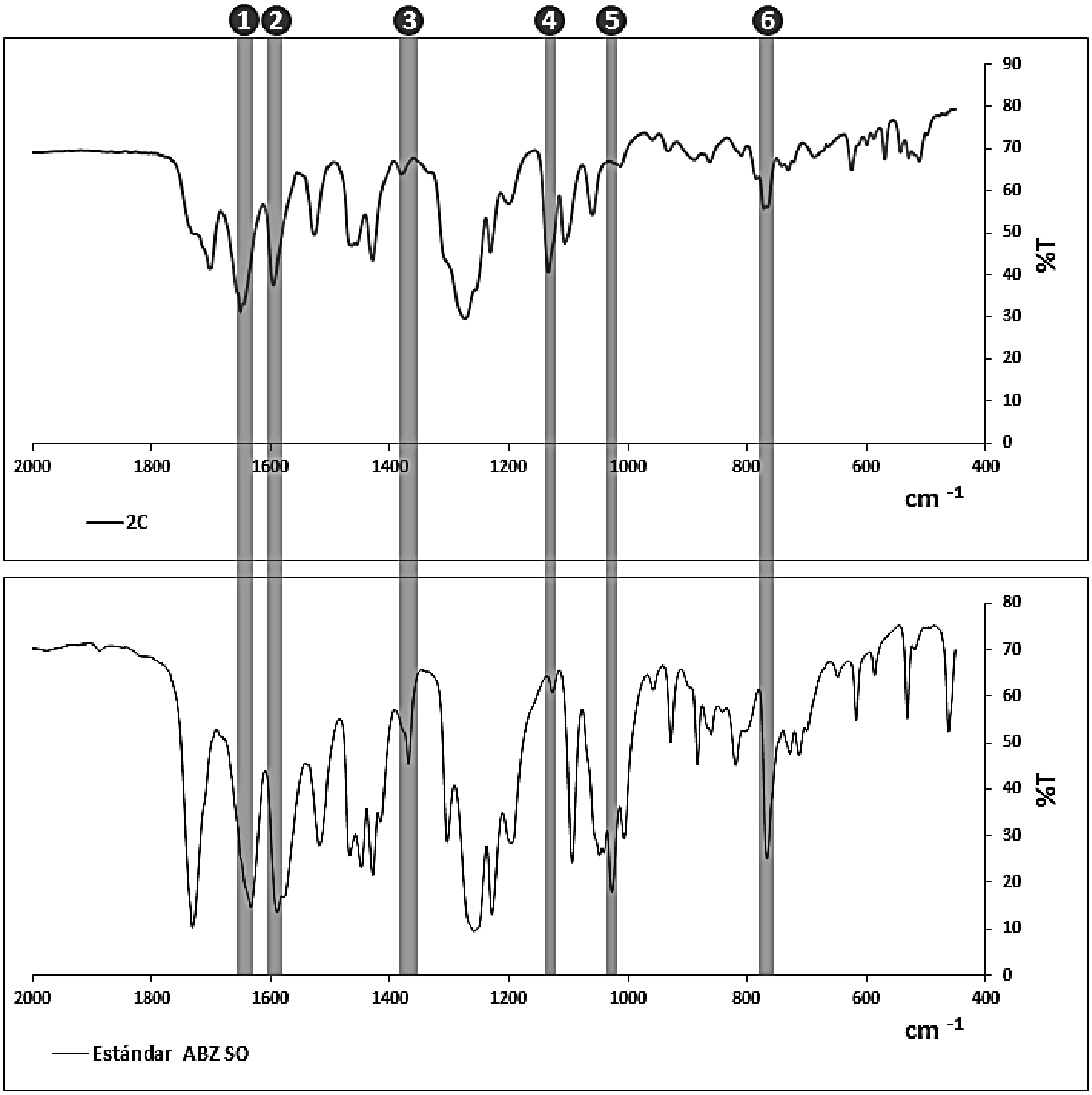
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 1C (cm^{-1})	1652	1598	1385	1136	NO SIGNIFICATIVO	775
Estándar ABZ SO (cm^{-1})	1637	1592	1371	NO SIGNIFICATIVO	1029	768

Figura 40. Espectro FTIR del producto de reacción 1C frente a albendazol sulfóxido (ABZSO)



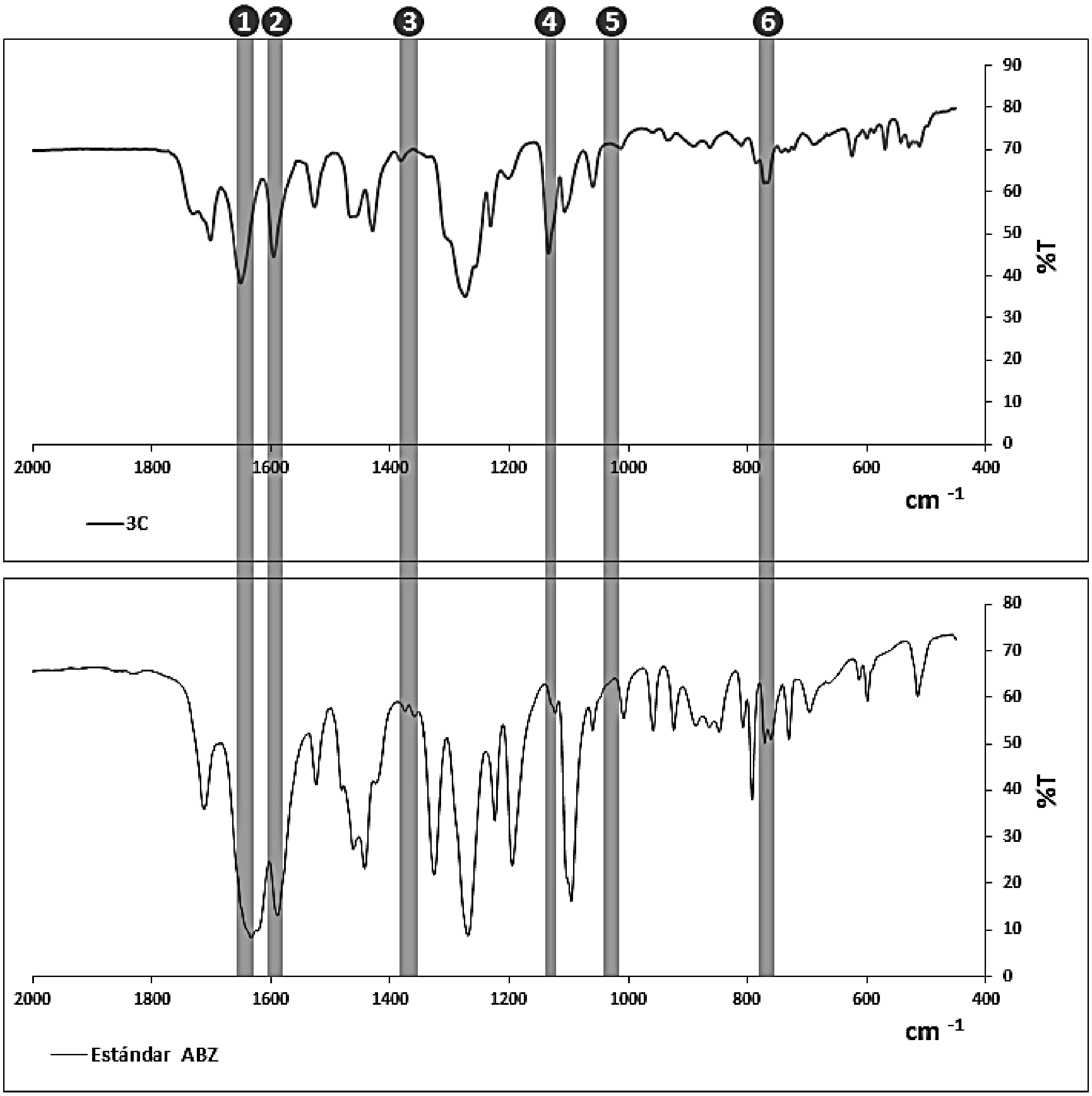
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 2C (cm^{-1})	1653	1599	NO SIGNIFICATIVO	1136	NO SIGNIFICATIVO	775
Estándar ABZ (cm^{-1})	1642	1594	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 41. Espectro FTIR del producto de reacción 2C frente a albendazol (ABZ)



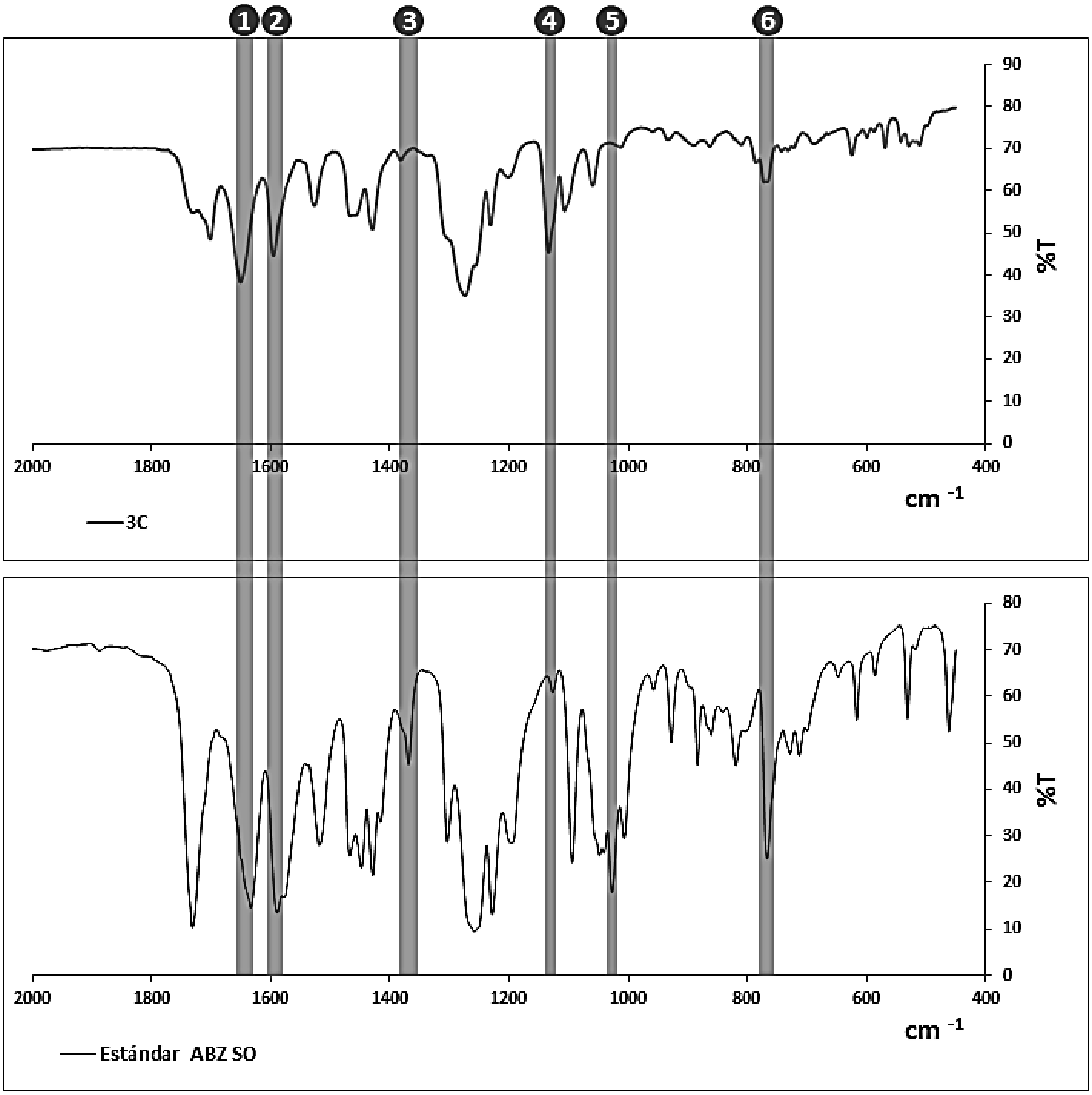
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 2C (cm^{-1})	1653	1599	NO SIGNIFICATIVO	1136	NO SIGNIFICATIVO	775
Estándar ABZ SO (cm^{-1})	1637	1592	1371	NO SIGNIFICATIVO	1029	768

Figura 42. Espectro FTIR del producto de reacción 2C frente a albendazol sulfóxido (ABZSO)



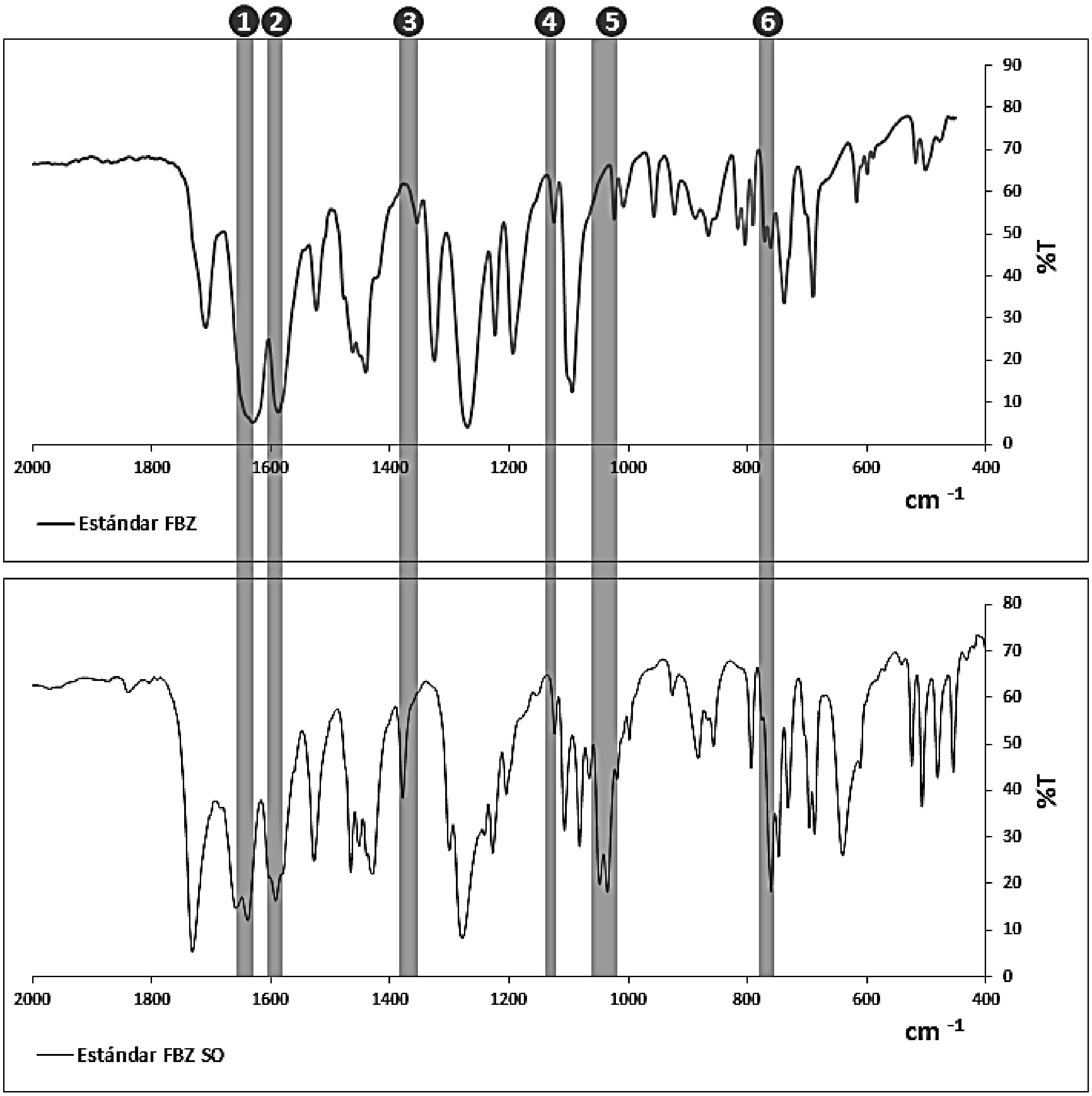
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	C=O	C=N	C-N	SO_2	S=O	C-H
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 3C (cm^{-1})	1653	1599	NO SIGNIFICATIVO	1136	NO SIGNIFICATIVO	775
Estándar ABZ (cm^{-1})	1642	1594	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 43. Espectro FTIR del producto de reacción 3C frente a albendazol (ABZ)



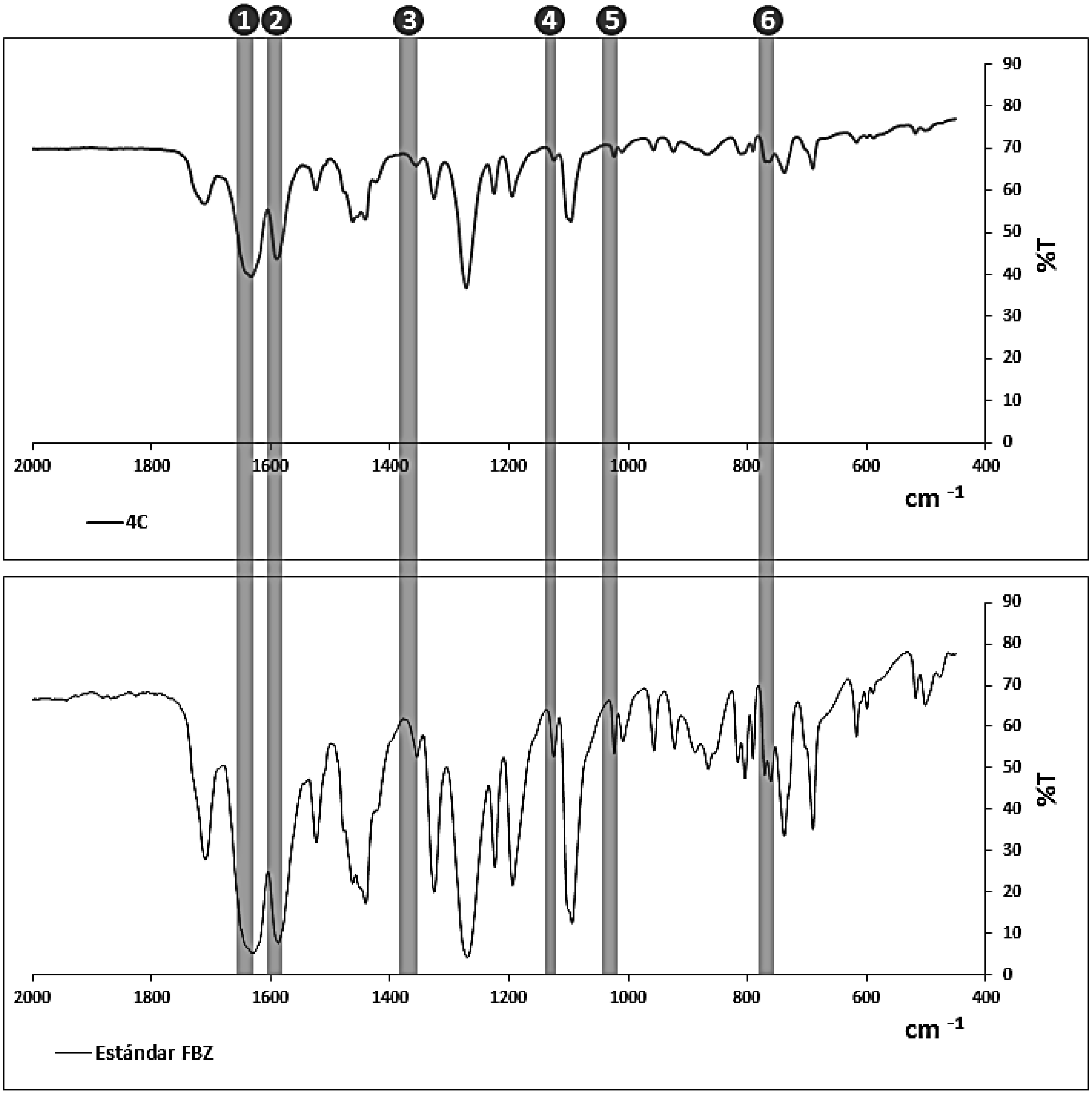
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm-1)	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 3C (cm-1)	1653	1599	NO SIGNIFICATIVO	1136	NO SIGNIFICATIVO	775
Estándar ABZ SO (cm-1)	1637	1592	1371	NO SIGNIFICATIVO	1029	768

Figura 44. Espectro FTIR del producto de reacción 3C frente a albendazol sulfóxido (ABZSO)



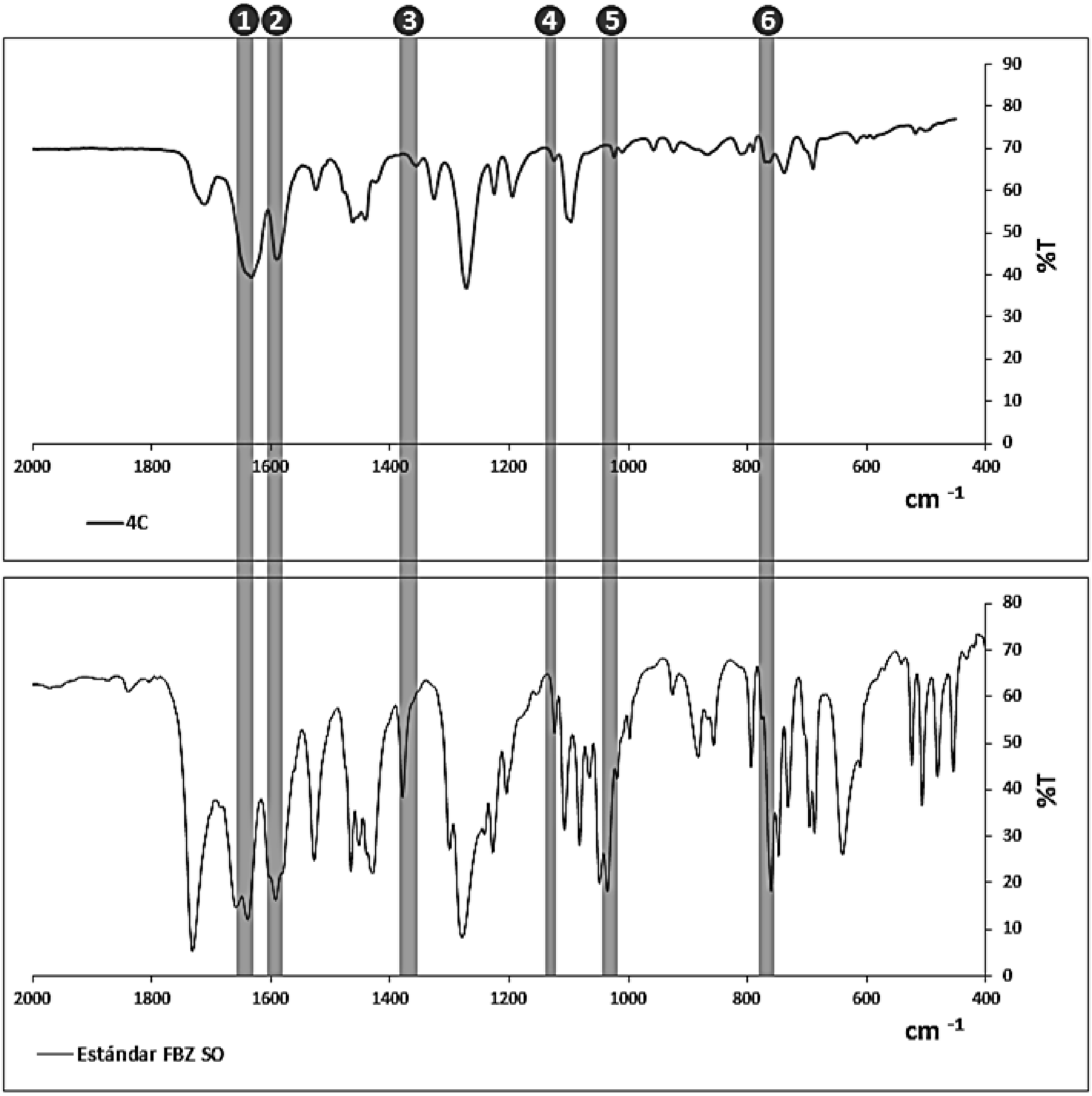
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Estándar FBZ (cm^{-1})	1643	1593	1359	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772
Estándar FBZ SO (cm^{-1})	1642	1595	1380	NO SIGNIFICATIVO	1036	761

Figura 45. Espectro FTIR de fenbendazol (FBZ) frente a fenbendazol sulfóxido (FBZSO)



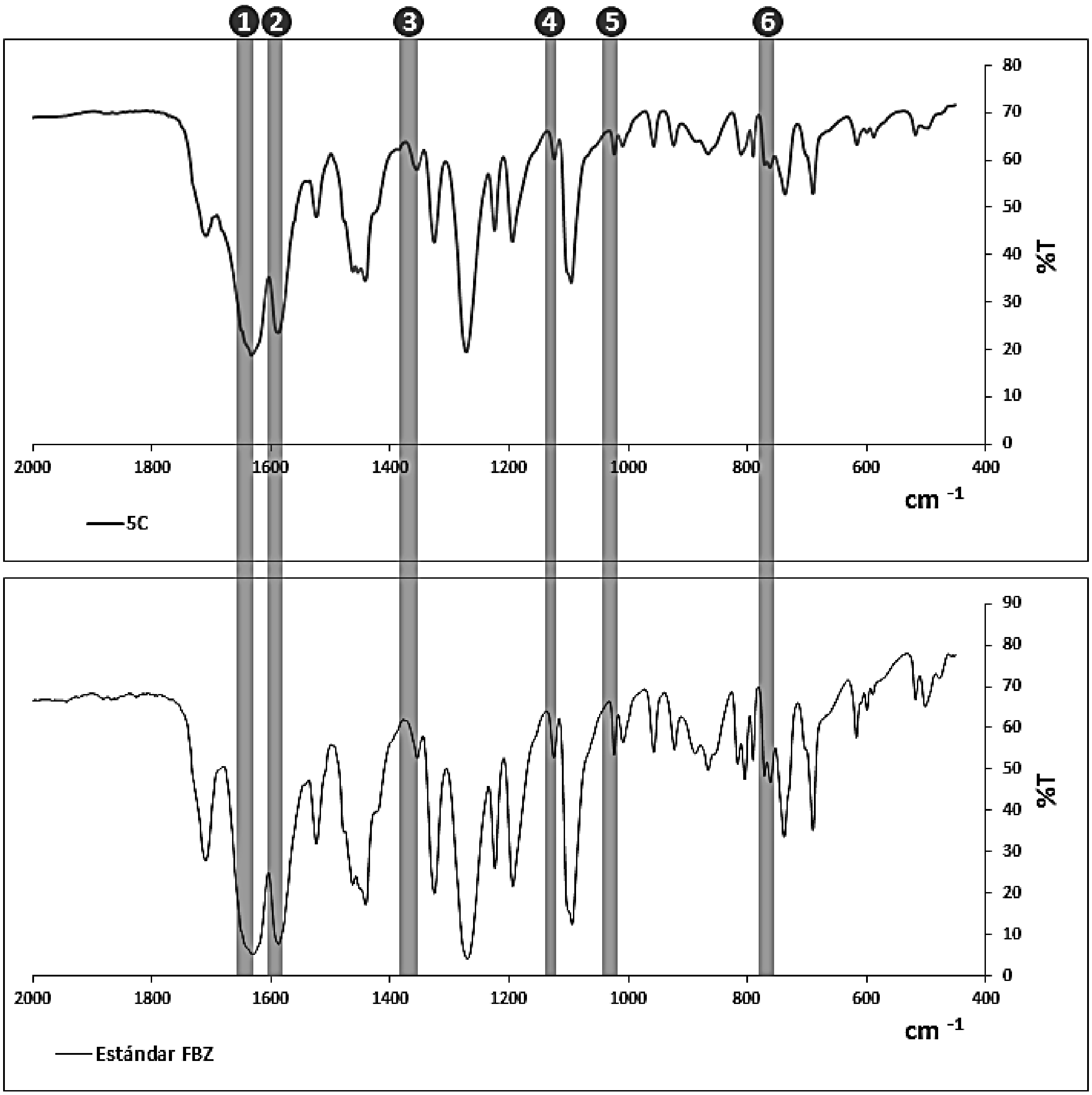
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	**1680-1640**	**1594-1576**	**1378-1329**	**1190-1120**	**1060-1020**	**800-600**
Muestra 4C (cm^{-1})	1644	1595	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO
Estándar FBZ (cm^{-1})	1643	1593	1359	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 46. Espectro FTIR del producto de reacción 4C frente a fenbendazol (FBZ)



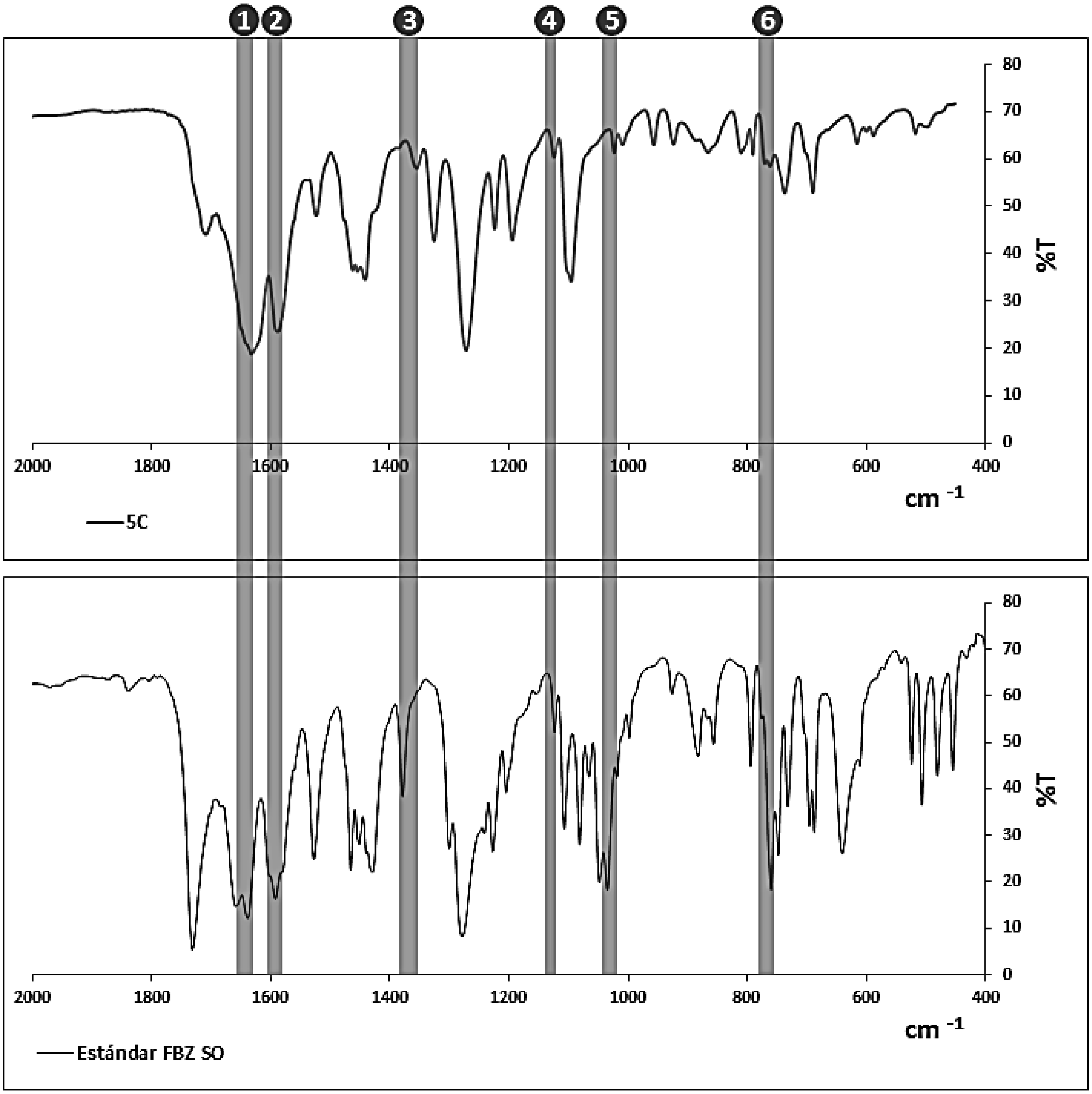
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 4C (cm^{-1})	1644	1595	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO
Estándar FBZ SO (cm^{-1})	1642	1595	1380	NO SIGNIFICATIVO	1036	761

Figura 47. Espectro FTIR del producto de reacción 4C frente a fenbendazol sulfóxido (FBZSO)



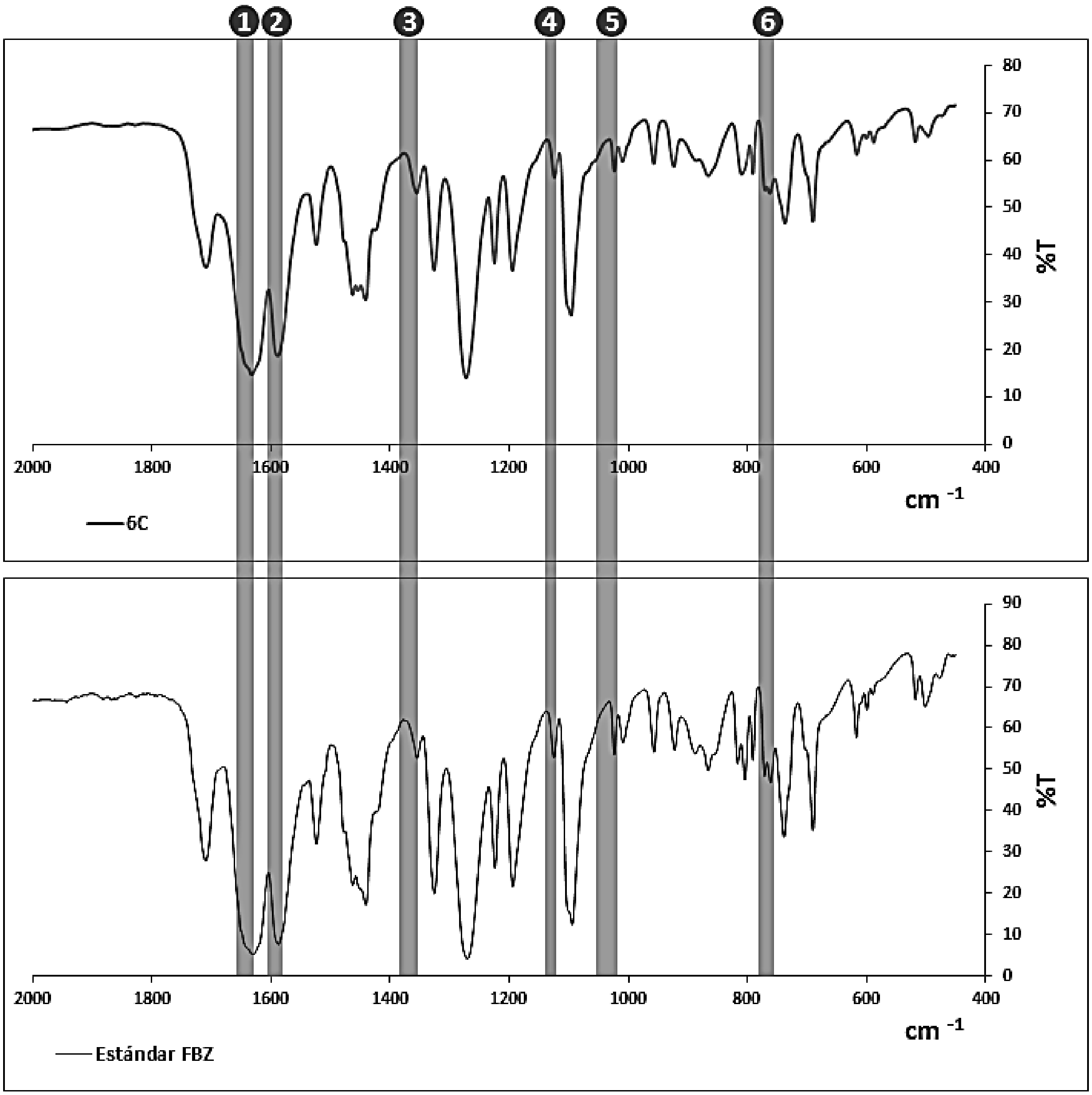
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	C=O	C=N	C-N	SO_2	S=O	C-H
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 5C (cm^{-1})	1637	1594	1362	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO
Estándar FBZ (cm^{-1})	1643	1593	1359	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 48. Espectro FTIR del producto de reacción 5C frente a fenbendazol (FBZ)



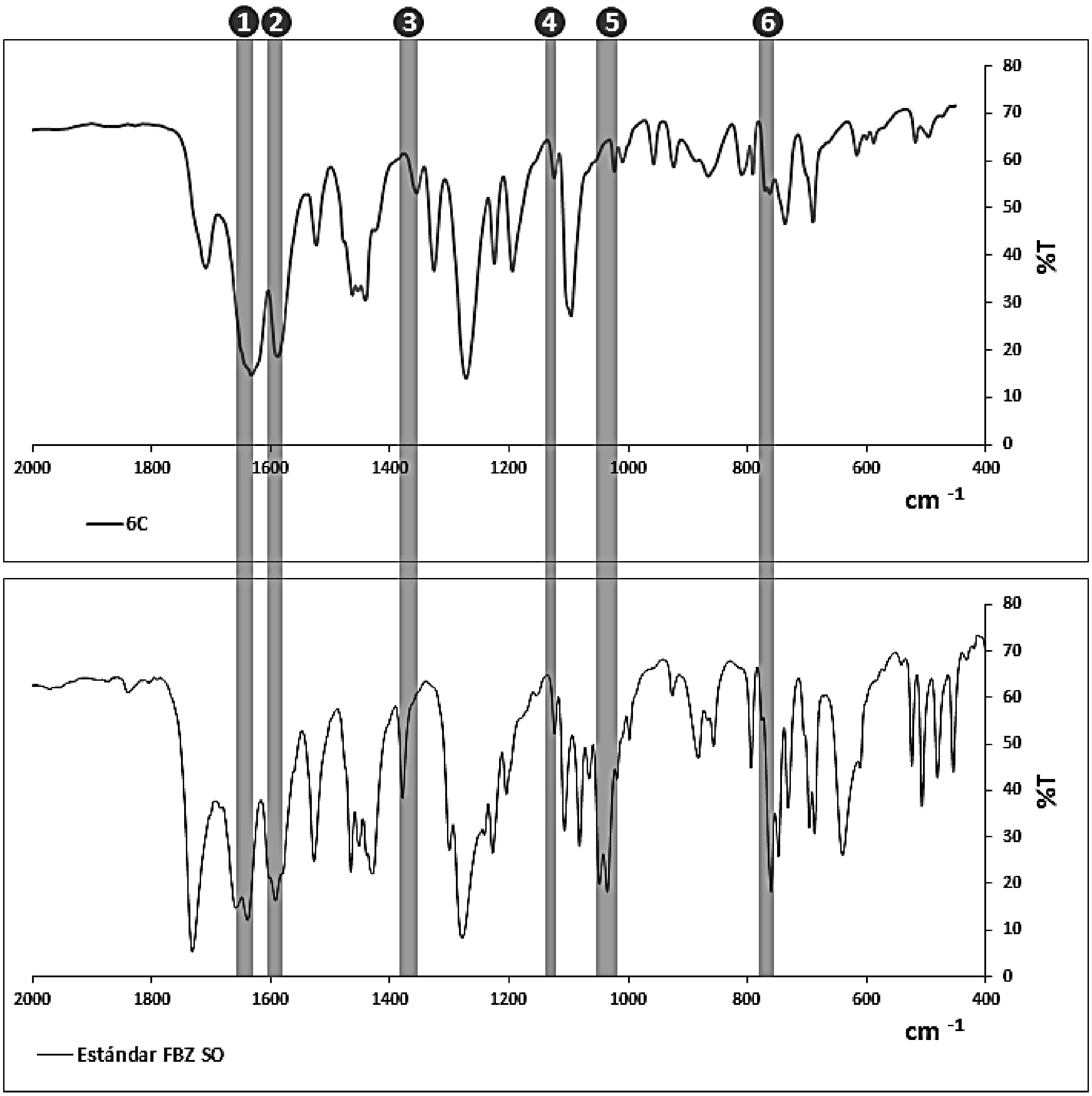
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 5C (cm^{-1})	1637	1594	1362	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO
Estándar FBZ SO (cm^{-1})	1642	1595	1380	NO SIGNIFICATIVO	1036	761

Figura 49. Espectro FTIR del producto de reacción 5C frente a fenbendazol sulfóxido (FBZSO)



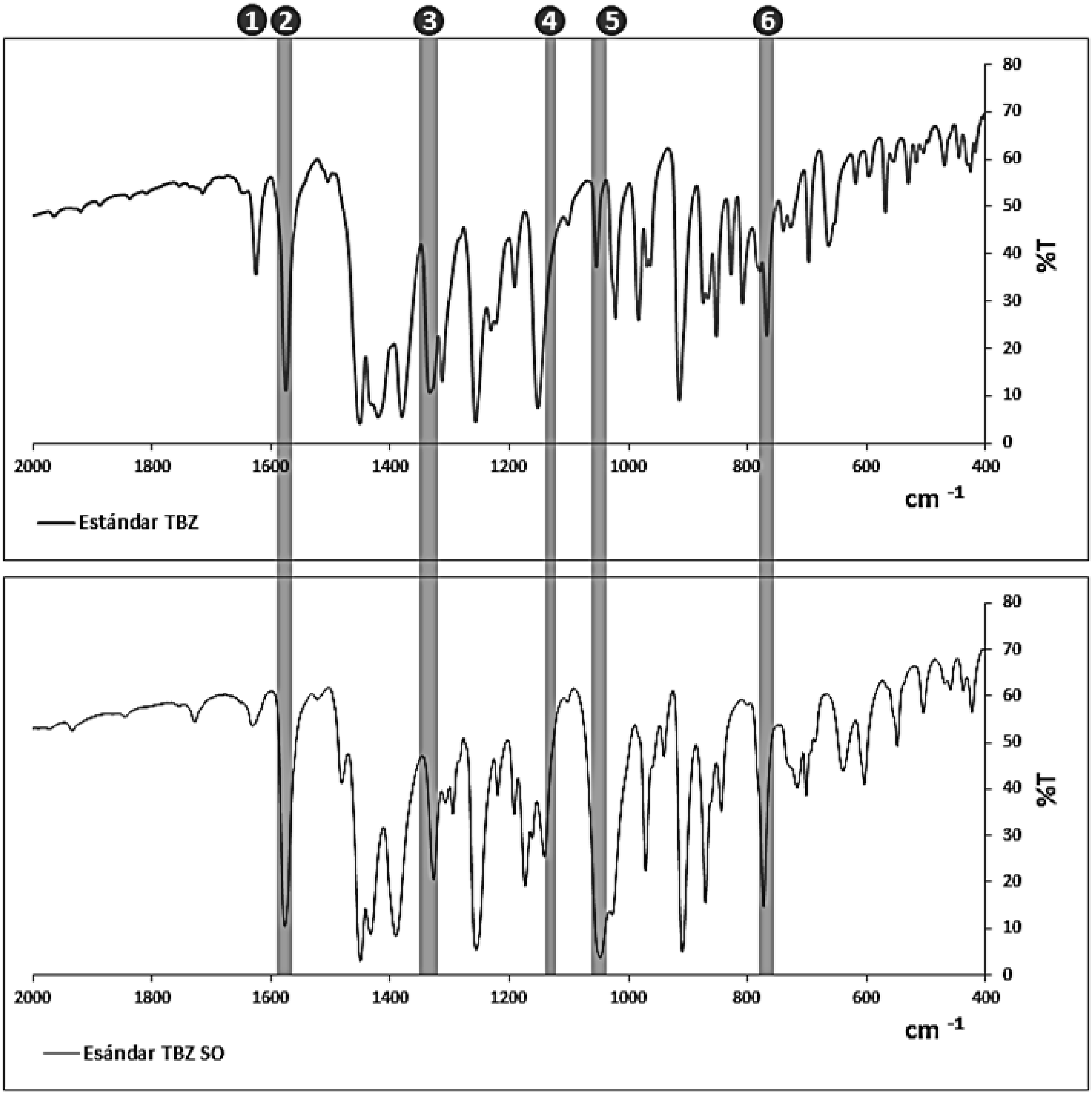
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 6C (cm^{-1})	1640	1593	1362	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO
Estándar FBZ (cm^{-1})	1643	1593	1359	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 50. Espectro FTIR del producto de reacción 6C frente a fenbendazol (FBZ)



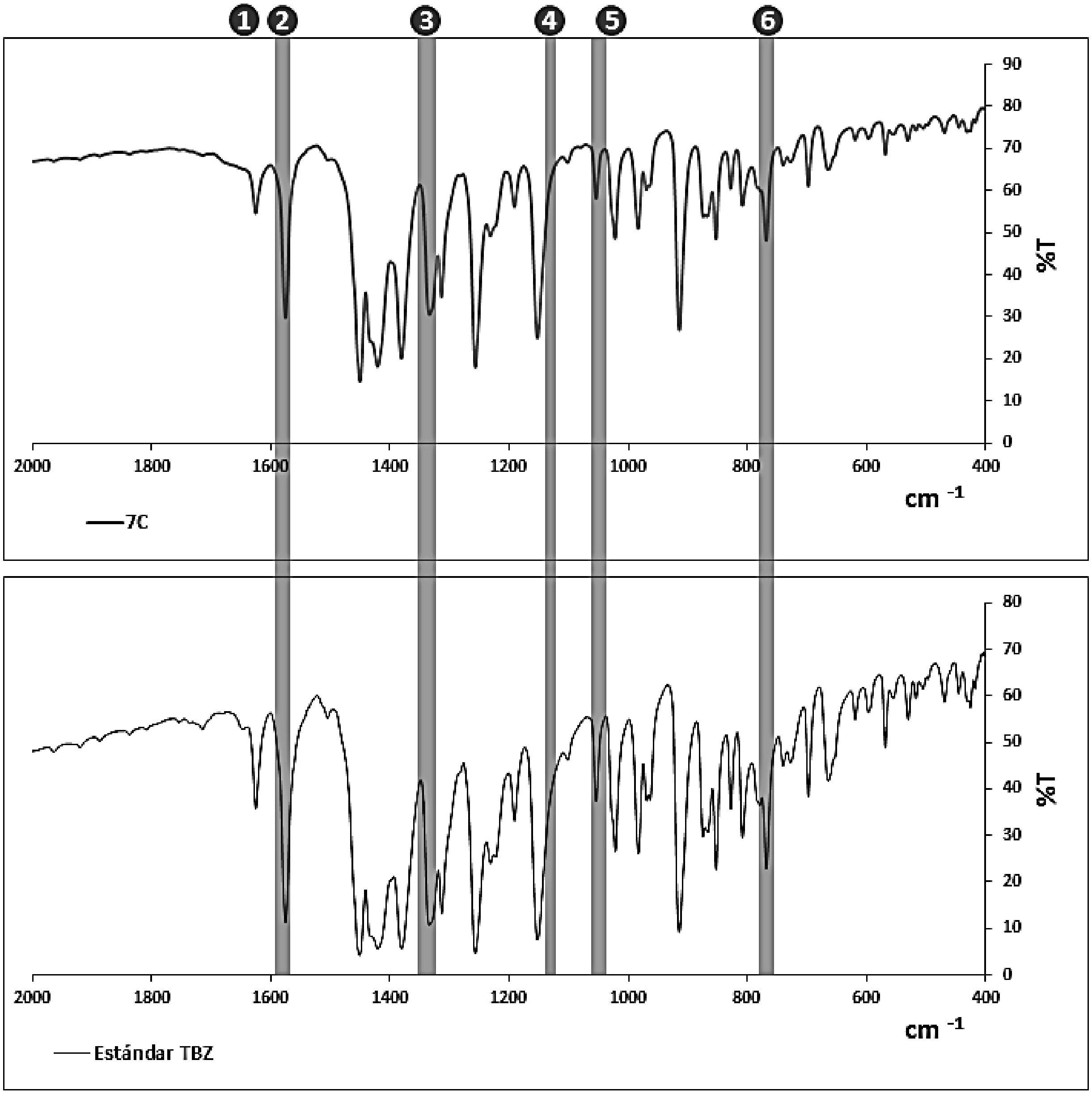
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 6C (cm^{-1})	1640	1593	1362	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO
Estándar FBZ SO (cm^{-1})	1642	1595	1380	NO SIGNIFICATIVO	1036	761

Figura 51. Espectro FTIR del producto de reacción 6C frente a fenbendazol sulfóxido (FBZSO)



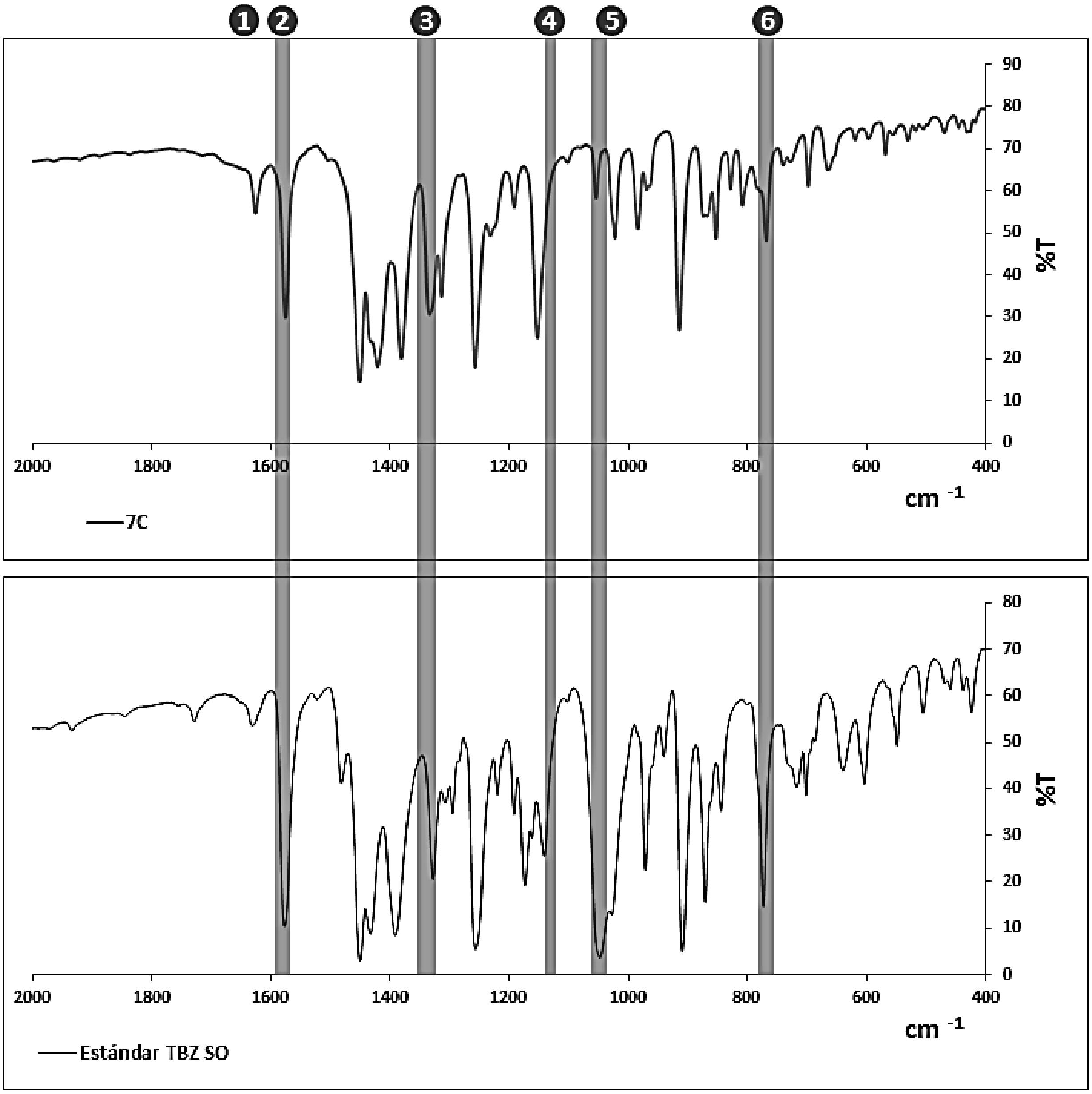
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Estándar TBZ (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1577	1336	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	769
Estándar TBZ SO (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1579	1329	NO SIGNIFICATIVO	1052	774

Figura 52. Espectro FTIR de triclabendazol (TBZ) frente a triclabendazol sulfóxido (TBZSO)



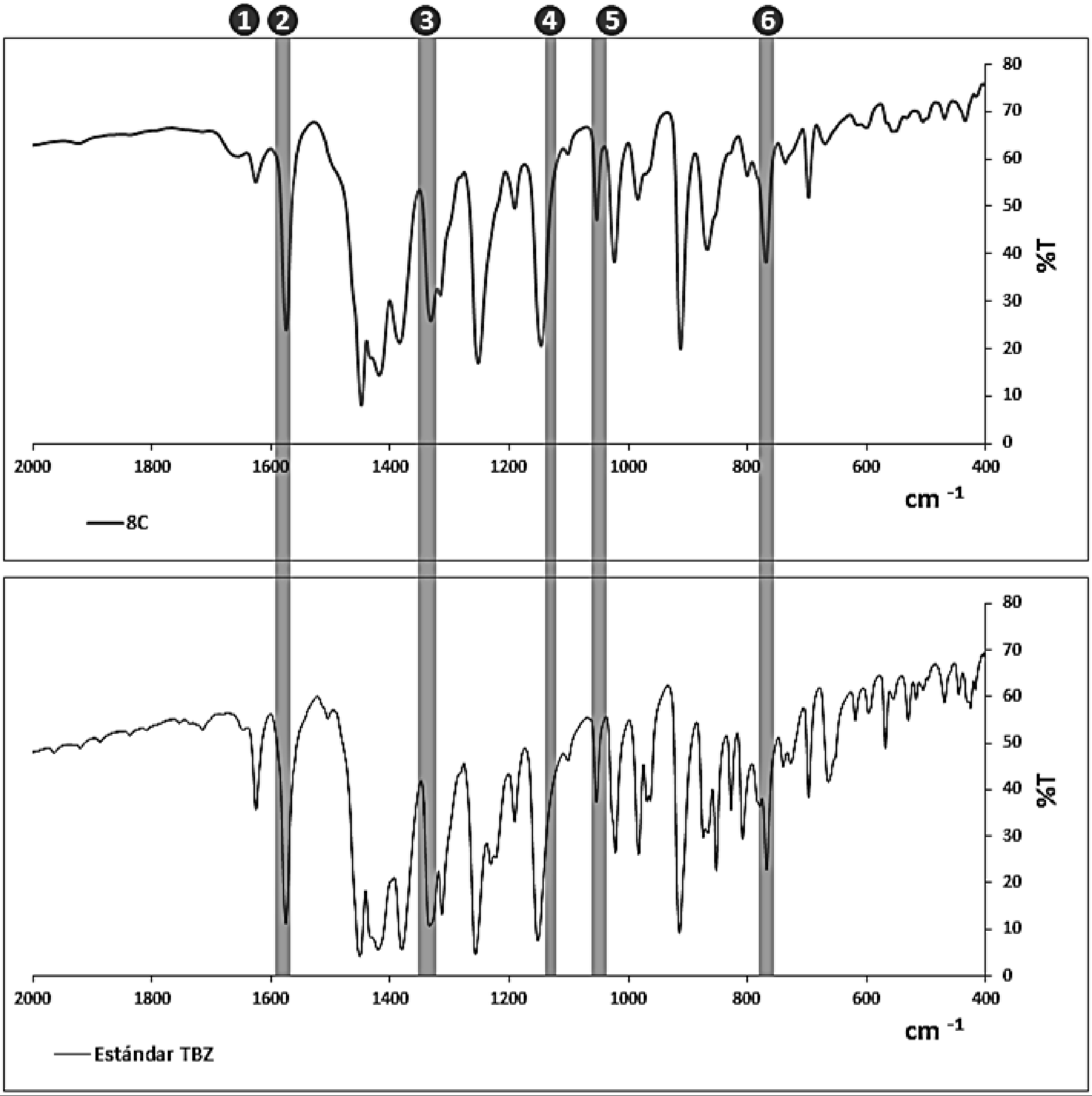
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 7C (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1577	1337	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	769
Estándar TBZ (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1577	1336	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	769

Figura 53. Espectro FTIR del producto de reacción 7C frente a triclabendazol (TBZ)



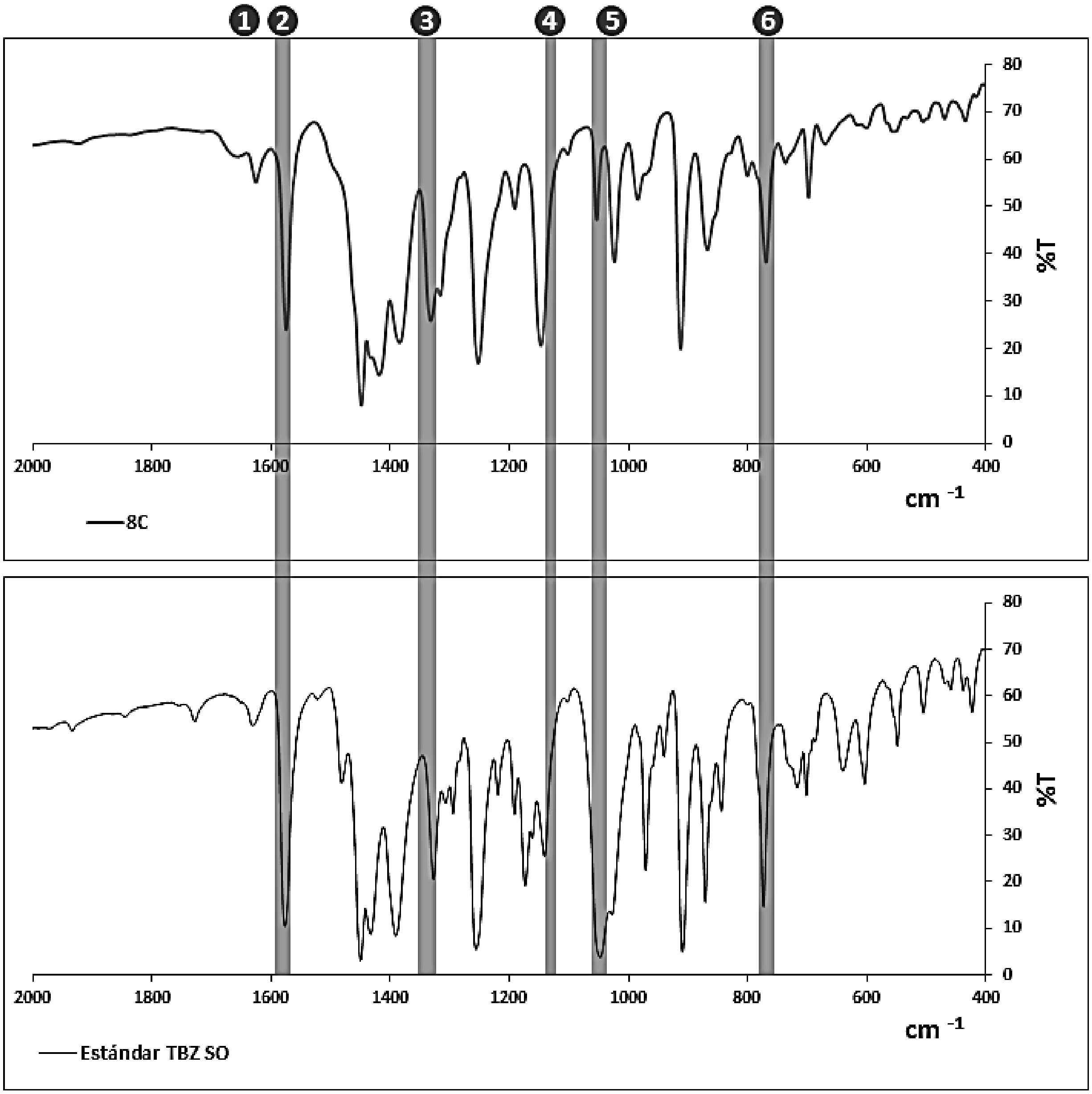
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 7C (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1577	1337	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	769
Estándar TBZ SO (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1579	1329	NO SIGNIFICATIVO	1052	774

Figura 54. Espectro FTIR del producto de reacción 7C frente a triclabendazol sulfóxido (TBZSO)



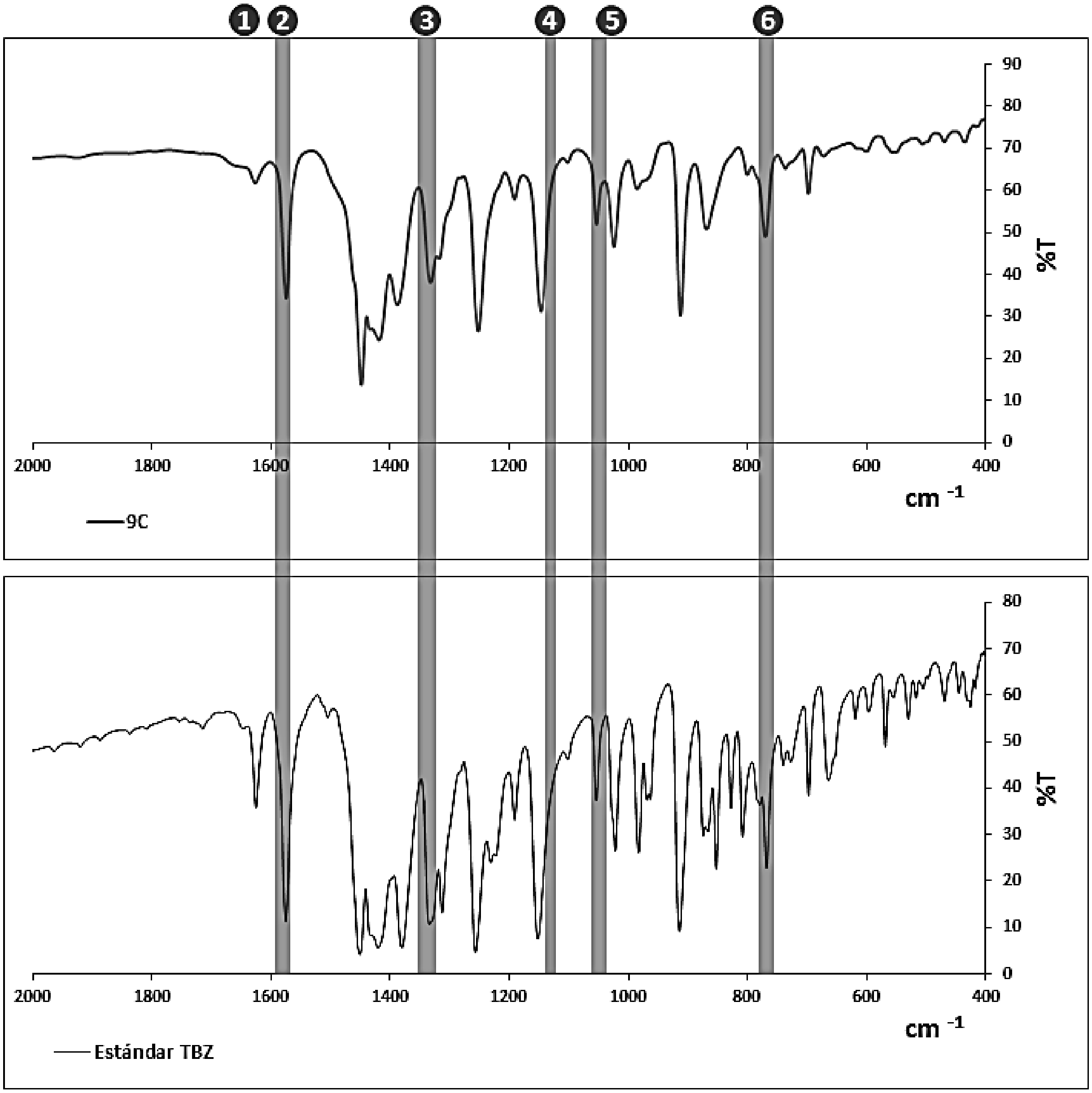
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 8C (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1576	1336	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	770
Estándar TBZ (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1577	1336	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	769

Figura 55. Espectro FTIR del producto de reacción 8C frente a triclabendazol (TBZ)



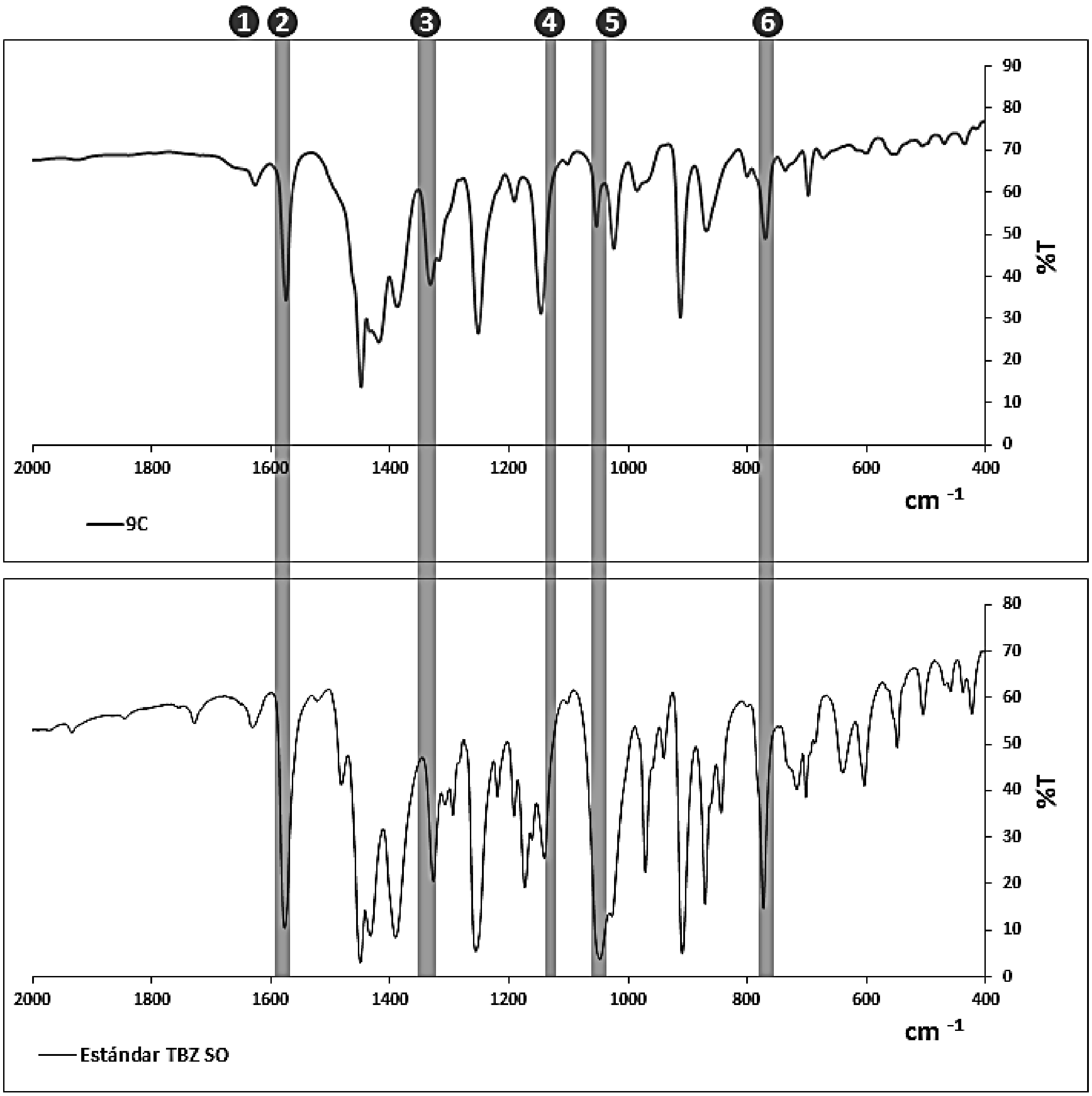
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 8C (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1576	1336	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	770
Estándar TBZ SO (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1579	1329	NO SIGNIFICATIVO	1052	774

Figura 56. Espectro FTIR del producto de reacción 8C frente a triclabendazol sulfóxido (TBZSO)



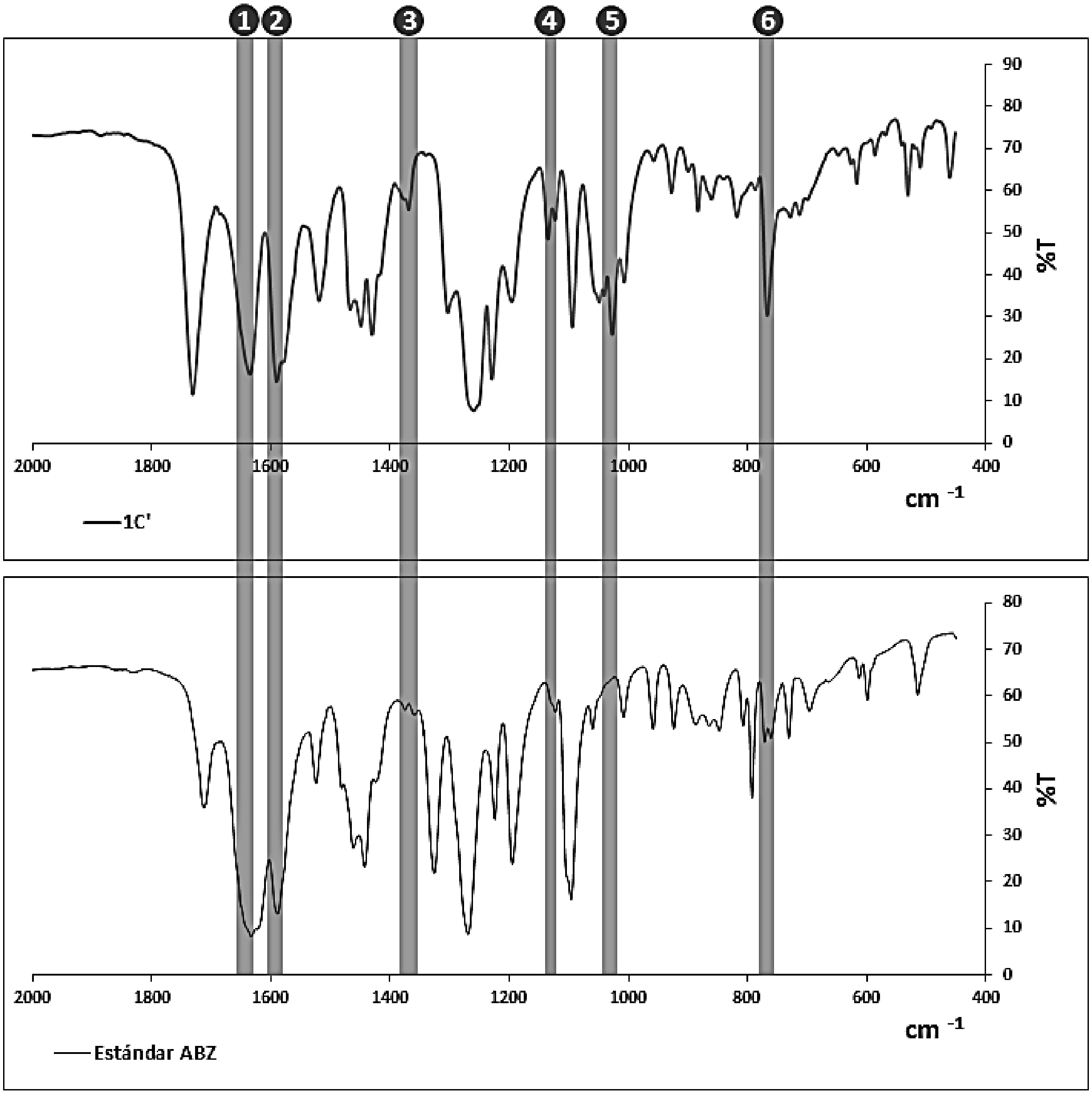
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 9C (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1576	1335	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	771
Estándar TBZ (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1577	1336	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	769

Figura 57. Espectro FTIR del producto de reacción 9C frente a triclabendazol (TBZ)



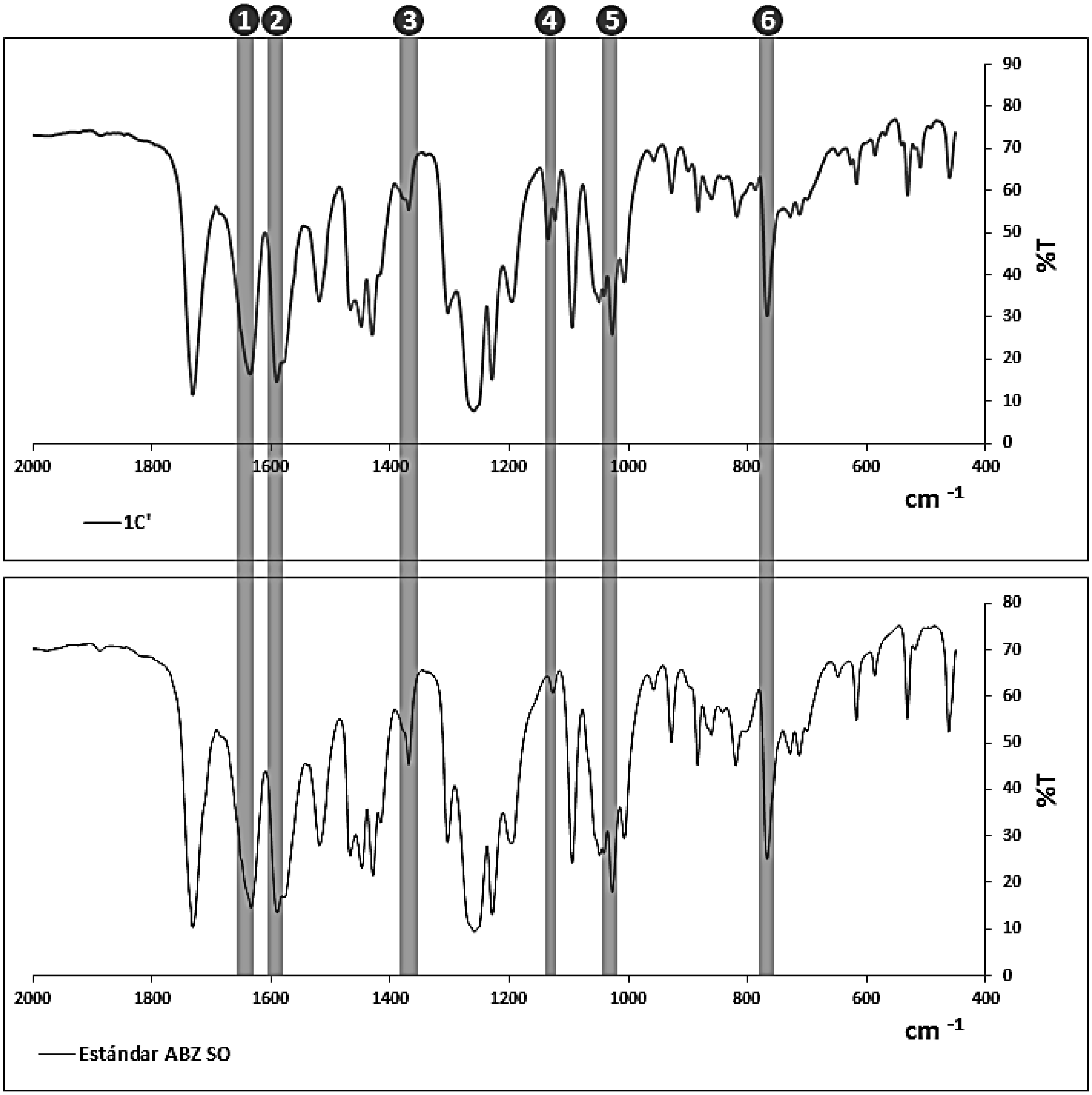
Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 9C (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1576	1335	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	771
Estándar TBZ SO (cm^{-1})	NO SIGNIFICATIVO	1579	1329	NO SIGNIFICATIVO	1052	774

Figura 58. Espectro FTIR del producto de reacción 9C frente a triclabendazol sulfóxido (TBZSO)



Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 1C' (cm^{-1})	1640	1592	1371	1137	1029	769
Estándar ABZ (cm^{-1})	1642	1594	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	NO SIGNIFICATIVO	772

Figura 59. Espectro FTIR del producto de reacción 1C' frente a albendazol (ABZ)



Columna N°	1	2	3	4	5	6
Grupo funcional	**C=O**	**C=N**	**C-N**	**SO_2**	**S=O**	**C-H**
Rango (cm^{-1})	1680-1640	1594-1576	1378-1329	1190-1120	1060-1020	800-600
Muestra 1C' (cm^{-1})	1640	1592	1371	1137	1029	769
Estándar ABZ SO (cm^{-1})	1637	1592	1371	NO SIGNIFICATIVO	1029	768

Figura 60. Espectro FTIR del producto de reacción 1C' frente a albendazol sulfóxido (ABZSO)

4.4. Estudio cinético de la reacción catalítica

Los productos obtenidos del estudio cinético fueron analizados mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC). Durante el análisis se empleó un flujo de fase móvil de 1mL/min, a la temperatura de columna de 36ºC. Se utilizó como fase móvil una mezcla de acetonitrilo y solución acuosa de ácido acético (0,5% v/v). Se empleó el método de gradiente para distribuir la composición de la fase móvil en función al tiempo. La composición de la fase móvil se detalla en la Tabla 23. Se determinó cuantificar las muestras a la longitud de onda de 292nm debido a que ese valor presentaba la mayor área de intersección de los estándares de albendazol y albendazol sulfóxido a las concentraciones de 0,04; 0,08 y 0,16 mg/mL en cada caso (Figuras 61-66). En contraste, a las longitudes de onda comprendidas entre 200 y 260 nm se obtuvieron la mayor absorbancia (mAU). Sin embargo, en ese rango de longitudes de onda existe la interferencia de un tercer pico de absorción relacionado al sistema de solventes. Adicionalmente, las absorbancias de albendazol y albendazol sulfóxido no son fácilmente medibles dentro de ese rango de longitudes de onda cuando las concentraciones son mayores o iguales a 0,08 mg/mL.

Tabla 23. Composición de la fase móvil

Tiempo (min)	Acetonitrilo (%)	Ácido Acético 0,5% v/v (%)
0	10	90
10	90	10
13	10	90

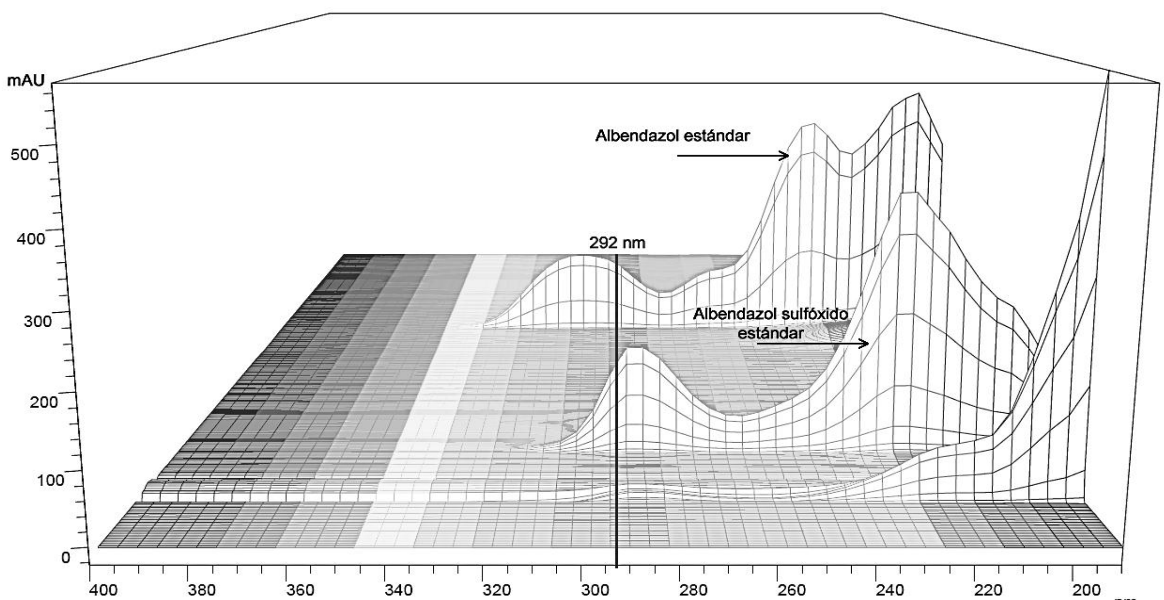


Figura 61. Áreas de intersección a 292nm. Concentración de estándares: 0,04 mg/mL

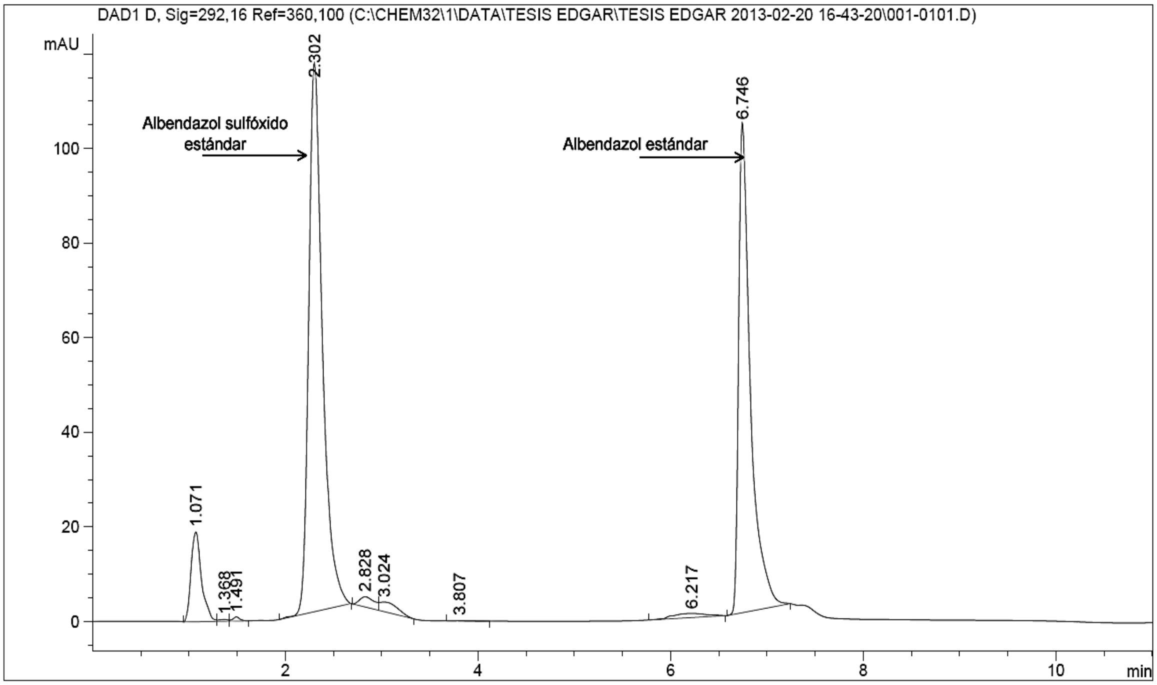


Figura 62. Corte bidimensional de concentración de estándares: 0,04 mg/mL

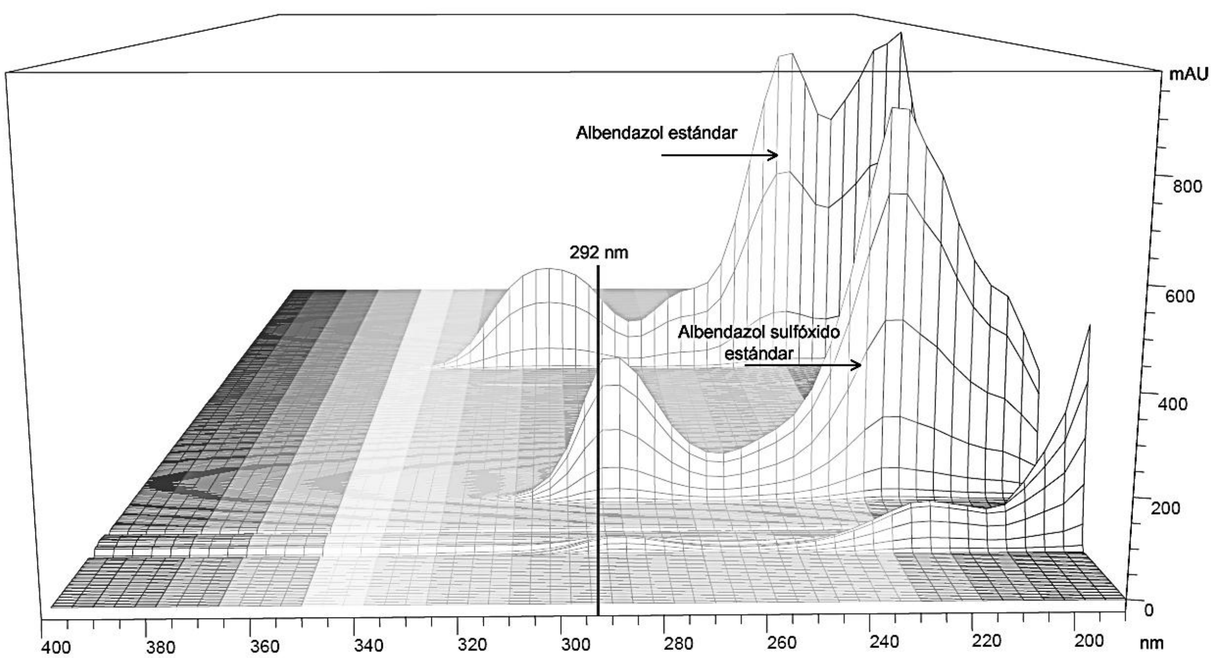


Figura 63. Áreas de intersección a 292nm. Concentración de estándares: 0,08 mg/mL

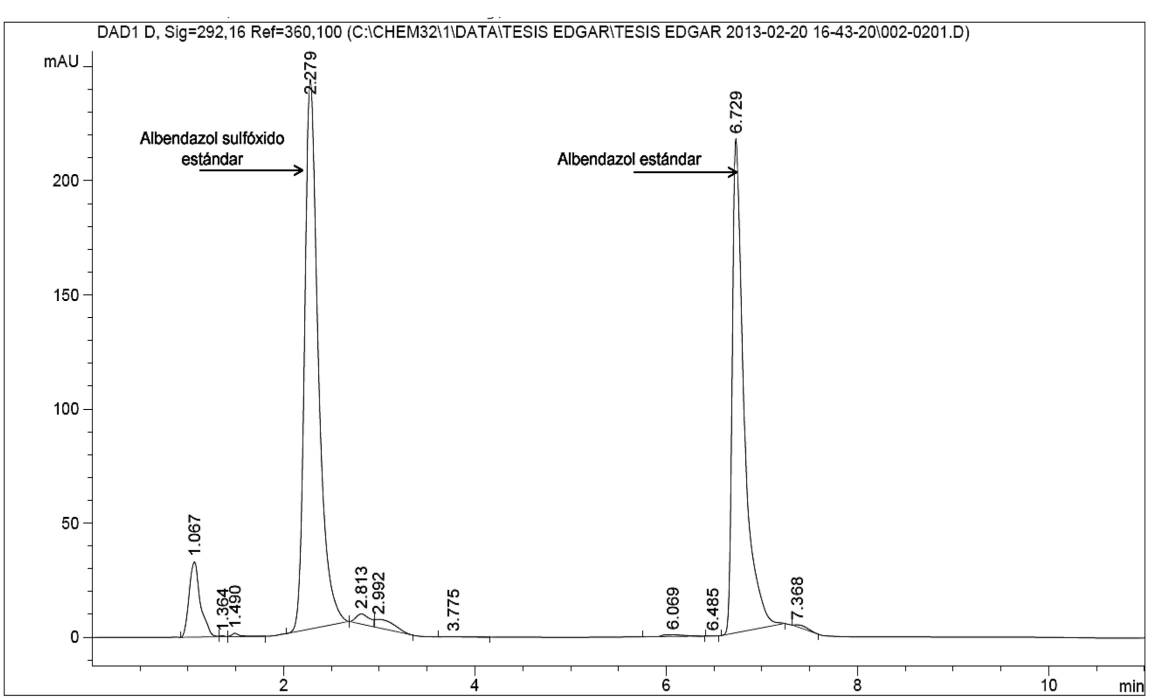


Figura 64. Corte bidimensional de concentración de estándares: 0,08 mg/mL

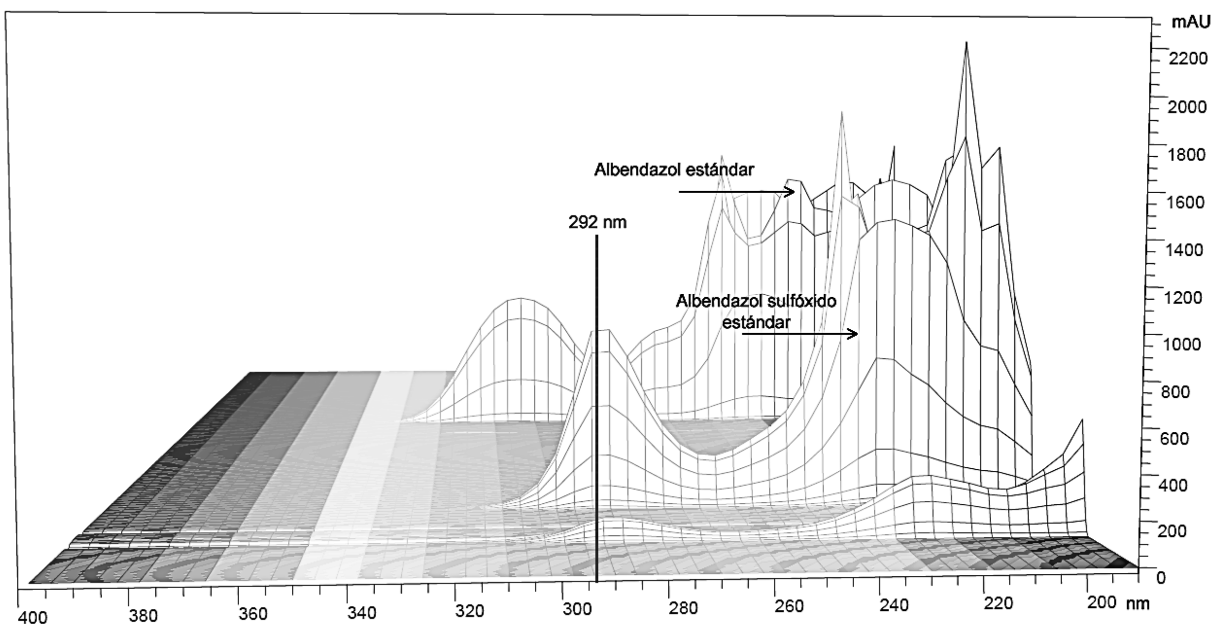


Figura 65. Áreas de intersección a 292nm. Concentración de estándares: 0,16 mg/mL

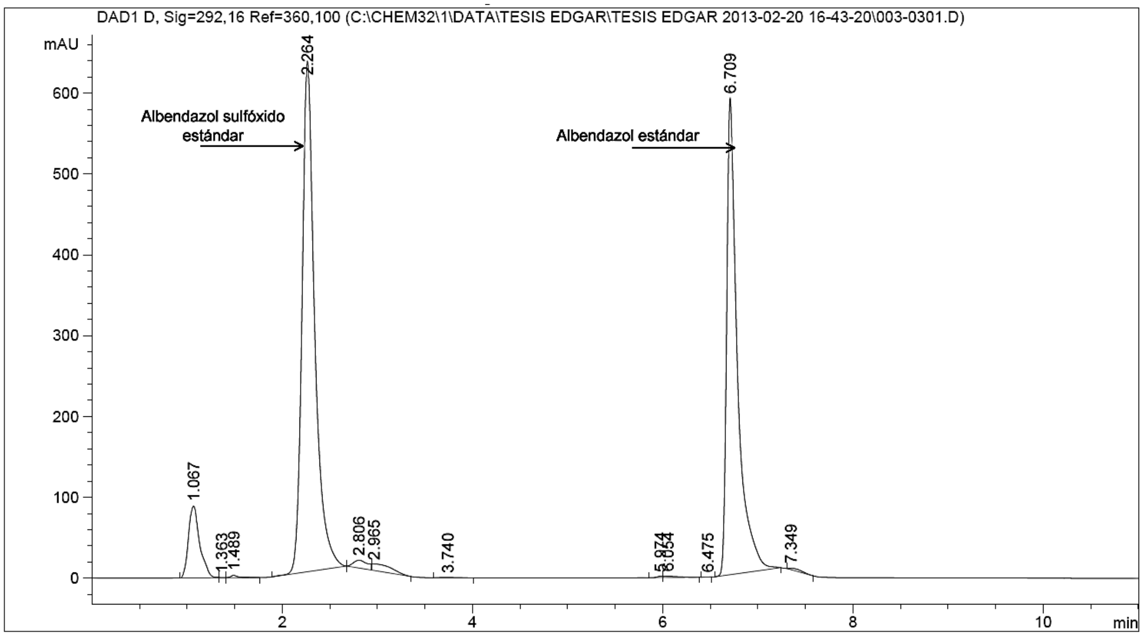


Figura 66. Corte bidimensional de concentración de estándares: 0,16 mg/mL

El diseño experimental establecido para el estudio cinético de los sistemas de reacción catalítica 1D, 2D 3D y blanco se resume en la tabla 24. Las figuras 67-68 muestran (en el sistema 1D), las sustancias presentes en el tiempo inicial (t=0 min) correspondiente a la muestra G01. Como se puede observar dicha muestra está compuesta en su totalidad por albendazol debido a que su tiempo de retención (6,724 minutos) es similar al del estándar (6,709 min, Figura 66). Las figuras 69-70 muestran (en el sistema 1D), los productos obtenidos a los 10 minutos de reacción correspondientes a la muestra G04. Se aprecia la presencia de albendazol sulfóxido y albendazol debido a la similitud en sus tiempos de retención (2,270 y 6,714 min, respectivamente) frente a los valores reportados con los estándares (2,26 y 6,709 min, respectivamente, Figura 66). Finalmente, las figuras 71-72 muestran (en el sistema 1D), los productos obtenidos a los 30 minutos de reacción correspondientes a la muestra G08. Se aprecia el aumento en la concentración de albendazol sulfóxido y la reducción de la concentración albendazol. Ambos espectros presentan similitud en sus tiempos de retención (2,275 y 6,714 minutos) frente a los valores reportados con los estándares (2,26 y 6,709 min, respectivamente, Figura 66).

Tabla 24. Relación de productos obtenidos en cada ensayo cinético

Código de los productos obtenidos en el ensayo experimental	Tiempo de reacción (min)									
	0	**2**	**5**	**10**	**15**	**20**	**25**	**30**	**45**	**60**
BLANCO	F01	F02	F03	F04	F05	F06	F07	F08	F09	F10
1D	G01	G02	G03	G04	G05	G06	G07	G08	G09	G10
2D	H01	H02	H03	H04	H05	H06	H07	H08	H09	H10
3D	I01	I02	I03	I04	I05	I06	I07	I08	I09	I10

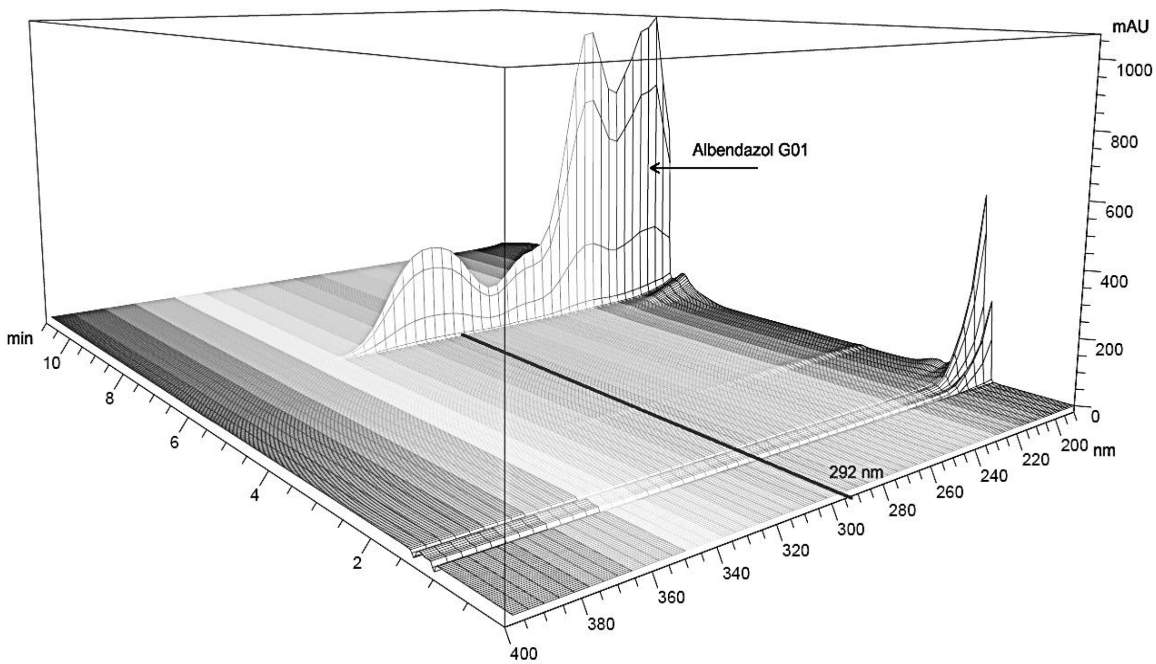


Figura 67. Absorbancia de albendazol dentro del rango de 200–400 nm.
Sistema 1D, muestra G01, tiempo = 0 minutos de reacción.

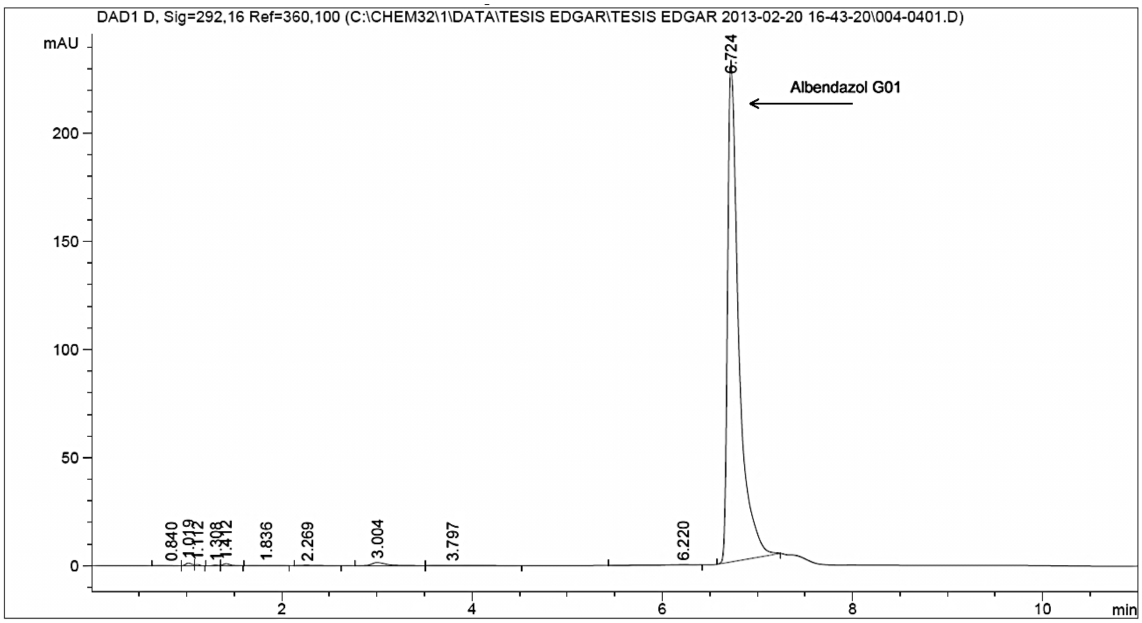


Figura68. Absorbancia de albendazol a 292 nm.
Sistema 1D, muestra G01, tiempo = 0 minutos de reacción.

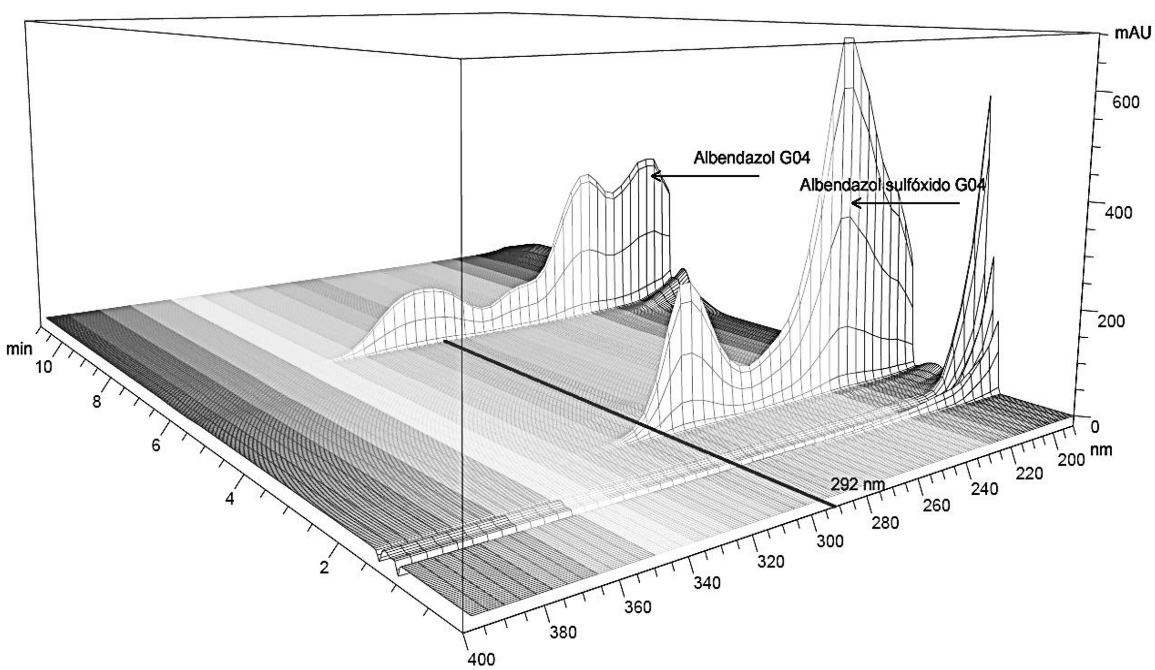


Figura 69. Absorbancia de albendazol y albendazol sulfóxido dentro del rango de 200–400 nm.
Sistema 1D, muestra G04, tiempo = 10 minutos de reacción.

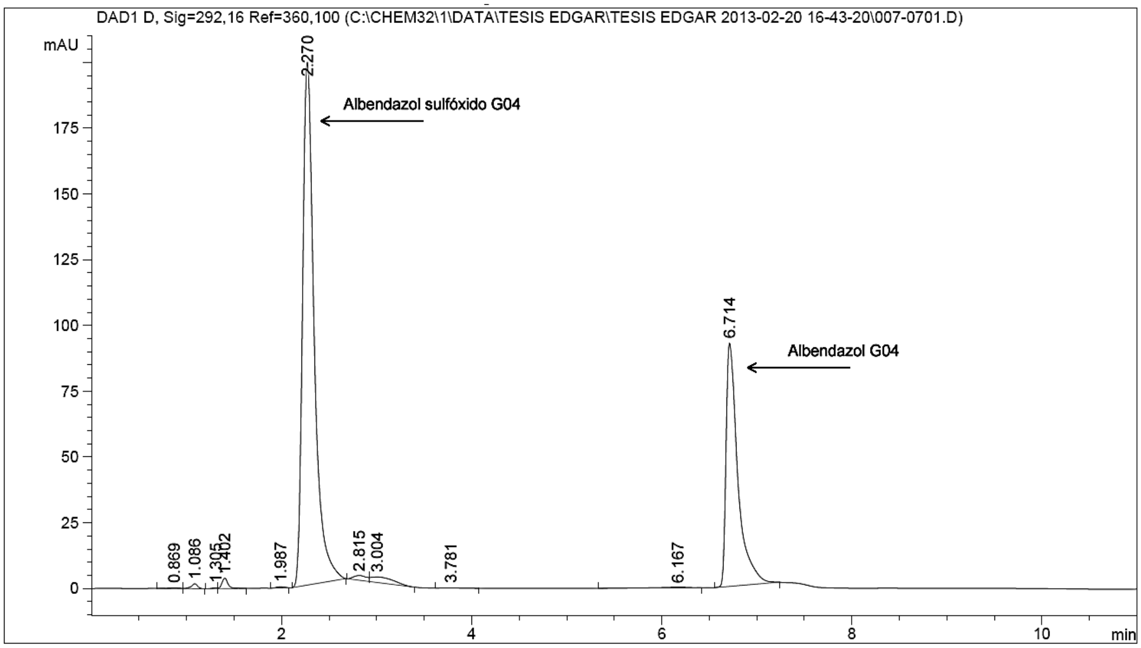


Figura 70. Absorbancia de albendazol sulfóxido y albendazol a 292 nm.
Sistema 1D, muestra G04, tiempo = 10 minutos de reacción.

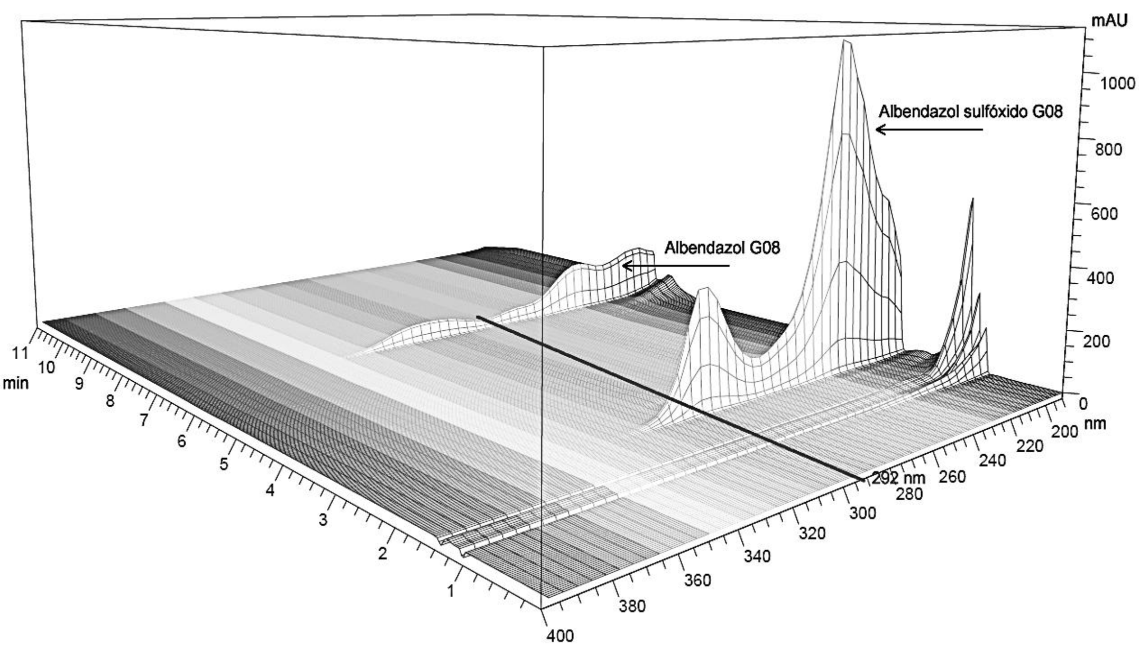


Figura 71. Absorbancia de albendazol sulfóxido y albendazol dentro del rango de 200–400 nm.
Sistema 1D, muestra G08, tiempo = 30 minutos de reacción.

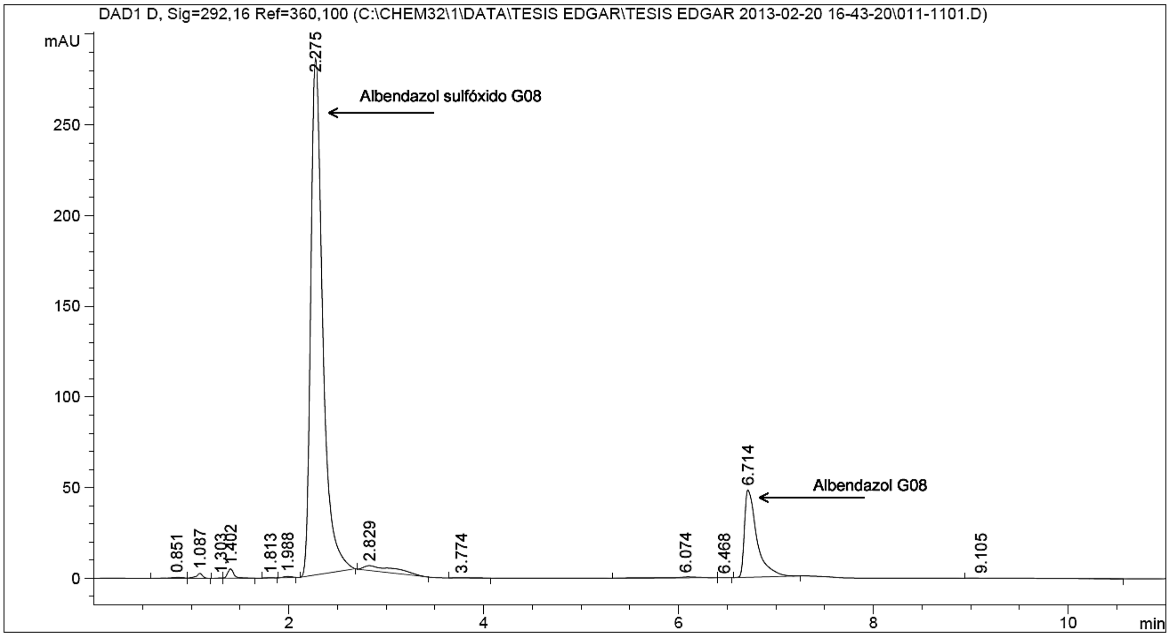


Figura 72. Absorbancia de albendazol sulfóxido y albendazol a 292 nm. Sistema 1D, muestra G08, tiempo = 30 minutos de reacción.

En las tablas 25-28 se resumen los resultados de la reacción de sulfoxidación de albendazol expresada en porcentaje del área de los productos de reacción: blanco, 1D, 2D, 3D (Tabla 24). Con la finalidad de reducir el error en la determinación del volumen de muestra tomada en cada punto de análisis, se calculó la cantidad de albendazol y albendazol sulfóxido en base al porcentaje del área bajo la curva a 292nm. Cada muestra fue analizada por duplicado y se promedió el resultado de ambas mediciones para el cálculo correspondiente.

La tabla 25 se presentan los resultados obtenidos en la medición del área asignada a albendazol y a albendazol sulfóxido durante la reacción química en ausencia de catalizador (Blanco). En la Figura 73 se muestra gráficamente el balance de masa para la correspondiente reacción. Se puede apreciar que en ausencia de un catalizador y en las condiciones del ensayo experimental, existe formación de albendazol sulfóxido hasta en un 29,5% de la cantidad inicial de albendazol. Este porcentaje tiende a mantenerse estable durante los siguientes 60 minutos de reacción.

La tabla 26 y en la Figura 74 presentan el porcentaje del área asignada a albendazol y a albendazol sulfóxido durante la reacción química empleando el catalizador CAT1. Se aprecia que la formación de albendazol sulfóxido supera el 50% de la cantidad inicial de albendazol a los 5 min de iniciada la reacción y este porcentaje se incrementa hasta el 80,74% a los 25 min. Finalmente, el porcentaje de albendazol sulfóxido alcanza los 90,80% a los 60 min de la reacción. Este comportamiento revela la influencia positiva del catalizador CAT1 durante el ensayo de reacción 1D, permitiendo triplicar la concentración de albendazol sulfóxido obtenido a los 60 min en comparación con la reacción sin catalizador (blanco).

La tabla 27 y figura 75 presentan el porcentaje del área asignada a albendazol y a albendazol sulfóxido durante la reacción química catalizada por CAT2. Se aprecia que la formación de albendazol sulfóxido supera el 16% de la cantidad inicial de albendazol a los 5 min de iniciada la reacción y este porcentaje se incrementa hasta un 39,46% a los 25 min. Finalmente, el porcentaje de albendazol sulfóxido alcanza un valor de 59,34% a los 60 min de la reacción. Este comportamiento indica que el catalizador CAT2 acelera moderadamente la reacción permitiendo sólo duplicar la concentración de albendazol sulfóxido obtenido en el minuto 60 en comparación con la reacción en blanco (29,5%). .

La tabla 28 y figura 76 presentan el porcentaje del área asignada a albendazol y a albendazol sulfóxido durante la reacción química empleando el catalizador CAT3. Se aprecia que la formación de albendazol sulfóxido supera el 64% de la cantidad inicial de albendazol a los 5 min iniciales de la reacción, y este porcentaje asciende a un 76,32% a los 25 min. Finalmente, el porcentaje de albendazol sulfóxido asciende hasta llega al 85,10% durante el minuto 60 de la reacción. Este comportamiento indica que el catalizador CAT3 acelera notablemente la reacción permitiendo casi triplicar la concentración de albendazol sulfóxido obtenido a los 60 min en comparación con la reacción en blanco. De los resultados obtenidos se puede establecer el siguiente orden descendente en cuanto a eficiencia de los catalizadores ensayados:

CAT1 > CAT3 > CAT2

Tabla 25. Reacción de albendazol en ausencia de un catalizador

Código del producto obtenido en el ensayo experimental	Tiempo de reacción catalítica (min)	Albendazol sulfóxido				Albendazol			
		Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)	Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)
F01I01	0					6,797	2178,648	94,980	94,980
F02I01	2	2,334	589,232	23,785	23,958	6,797	1745,149	70,445	70,353
F02I02	2	2,334	596,675	24,130		6,799	1737,370	70,261	
F03I01	5	2,333	597,892	24,843	24,934	6,798	1666,283	69,235	69,129
F03I02	5	2,350	602,320	25,025		6,805	1661,325	69,023	
F04I01	10	2,339	551,950	21,980	22,206	6,802	1765,614	70,310	70,514
F04I02	10	2,342	558,639	22,432		6,803	1761,100	70,717	
F05I01	15	2,340	568,117	22,862	22,922	6,800	1752,984	70,543	70,209
F05I02	15	2,341	574,072	22,981		6,800	1745,475	69,874	
F06I01	20	2,341	629,459	24,908	25,023	6,802	1736,760	68,725	68,542
F06I02	20	2,339	637,825	25,137		6,801	1734,505	68,358	
F07I01	25	2,339	577,482	23,433	23,514	6,803	1729,603	70,184	69,755
F07I02	25	2,339	583,720	23,595		6,802	1715,048	69,327	
F08I01	30	2,333	609,910	24,023	24,038	6,802	1766,666	69,586	69,606
F08I02	30	2,335	610,326	24,052		6,800	1766,756	69,626	
F09I01	45	2,332	900,472	29,542	29,502	6,800	1960,202	64,309	64,320
F09I02	45	2,336	913,577	29,461		6,810	1994,861	64,331	
F10I01	60	2,337	706,149	26,158	26,286	6,802	1802,046	66,752	66,578
F10I02	60	2,336	716,891	26,414		6,800	1802,237	66,403	

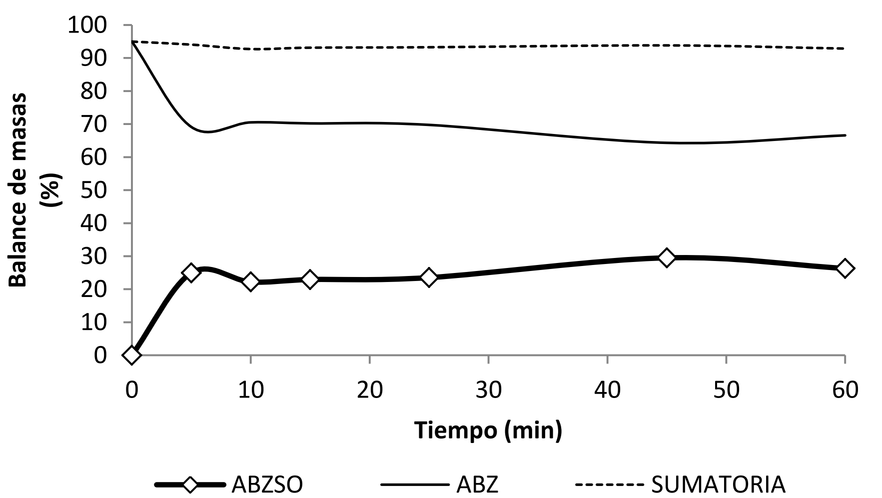


Figura 73. Balance de masas para la reacción catalítica de albendazol: blanco sin catalizador

Tabla 26. Reacción catalítica de albendazol empleando el catalizador CAT1

Código del producto obtenido en el ensayo experimental	Tiempo de reacción catalítica (min)	Albendazol sulfóxido				Albendazol			
		Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)	Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)
G01I01	0					6,724	1894,703	98,0407	98,041
G01I02	0					6,719	1891,438	98,190	
G02I01	2	2,268	1229,244	53,692	55,458	6,719	980,530	42,829	41,043
G02I02	2	2,268	1333,252	57,224		6,720	914,639	39,257	
G03I01	5	2,268	1411,480	57,128	58,547	6,718	975,577	39,485	38,081
G03I02	5	2,267	1506,029	59,967		6,717	921,124	36,677	
G04I01	10	2,270	1685,975	65,463	66,606	6,714	795,973	30,906	29,731
G04I02	10	2,273	1770,479	67,748		6,714	746,271	28,556	
G05I01	15	2,273	1931,393	71,162	72,071	6,713	677,271	24,954	23,982
G05I02	15	2,273	2003,282	72,979		6,715	631,608	23,009	
G06I01	20	2,273	1941,167	71,680	72,506	6,717	662,696	24,471	23,591
G06I02	20	2,275	2006,976	73,333		6,717	621,617	22,712	
G07I01	25	2,273	2329,696	80,144	80,744	6,719	457,333	15,733	15,118
G07I02	25	2,277	2380,517	81,344		6,717	424,446	14,504	
G08I01	30	2,275	2436,037	81,256	81,851	6,714	425,789	14,203	13,658
G08I02	30	2,277	2493,286	82,446		6,719	396,548	13,113	
G09I01	45	2,280	2618,250	86,592	86,981	6,719	265,921	8,795	8,403
G09I02	45	2,280	2658,792	87,370		6,719	243,816	8,012	
G10I01	60	2,276	2813,438	90,587	90,803	6,721	154,859	4,986	4,739
G10I02	60	2,279	2835,391	91,020		6,720	139,914	4,491	

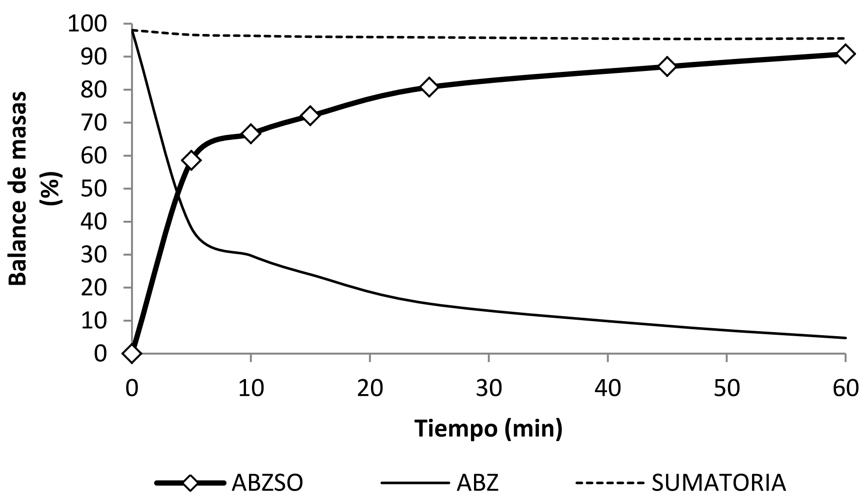


Figura 74. Balance de masas para la reacción catalítica de albendazol: CAT1

Tabla 27. Reacción catalítica de albendazol empleando el catalizador CAT2

Código del producto obtenido en el ensayo experimental	Tiempo de reacción catalítica (min)	Albendazol sulfóxido				Albendazol			
		Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)	Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)
H01H01	0					6,696	1918,923	96,441	96,526
H01H02	0					6,703	2134,431	96,611	
H02H01	2	2,203	331,142	14,323	15,256	6,701	1781,032	77,038	76,520
H02H02	2	2,201	375,945	16,188		6,706	1765,026	76,002	
H03H01	5	2,207	406,487	16,572	17,428	6,719	1916,020	78,114	77,373
H03H02	5	2,246	447,659	18,284		6,716	1876,268	76,631	
H04H01	10	2,246	625,165	23,743	25,397	6,713	1811,550	68,802	68,664
H04H02	10	2,244	679,543	27,051		6,714	1721,436	68,527	
H05H01	15	2,253	774,578	28,845	30,389	6,717	1749,385	65,146	64,096
H05H02	15	2,251	826,746	31,933		6,712	1632,303	63,047	
H06H01	20	2,247	928,735	33,984	35,633	6,714	1576,423	57,684	57,442
H06H02	20	2,247	977,429	37,282		6,715	1499,666	57,201	
H07H01	25	2,245	1060,048	38,698	39,467	6,713	1539,238	56,192	55,348
H07H02	25	2,253	1111,642	40,236		6,733	1505,816	54,504	
H08H01	30	2,240	870,787	32,616	32,096	6,716	1667,742	62,466	61,382
H08H02	30	2,244	891,782	31,576		6,719	1702,916	60,297	
H09H01	45	2,252	1671,760	55,992	54,675	6,715	1111,898	37,241	36,352
H09H02	45	2,252	1725,016	53,357		6,717	1146,493	35,462	
H10H01	60	2,252	1892,783	57,937	59,314	6,716	1087,547	33,289	32,159
H10H02	60	2,252	1934,541	60,692		6,713	989,051	31,029	

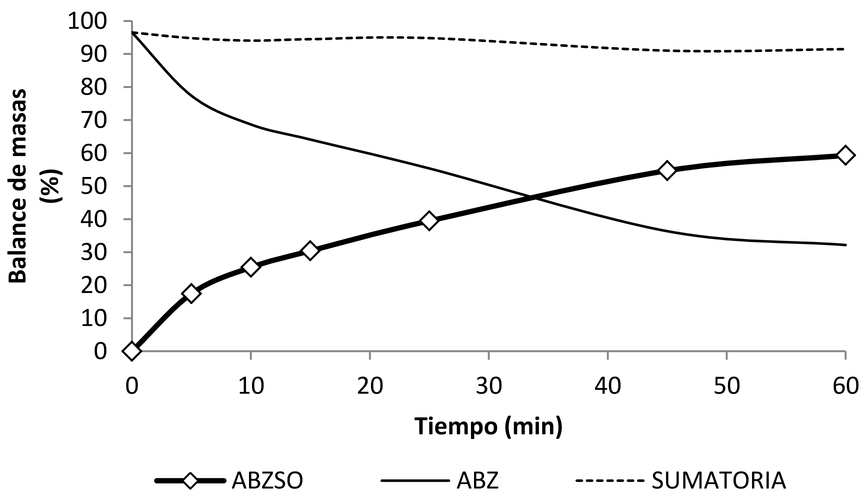


Figura 75. Balance de masas para la reacción catalítica de albendazol: CAT2

Tabla 28. Reacción catalítica de albendazol empleando el catalizador CAT3.

Código del producto obtenido en el ensayo experimental	Tiempo de reacción catalítica (min)	Albendazol sulfóxido				Albendazol			
		Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)	Tiempo de retención (min)	Área (mAU*S)	Área (%)	Promedio (%)
I01I01	0					6,826	2188,646	92,660	92,660
I01I02	0					6,826	2188,646	92,660	
I02I01	2	2,360	1806,495	65,730	66,419	6,829	669,129	24,347	23,778
I02I02	2	2,361	1866,409	67,108		6,824	645,479	23,209	
I03I01	5	2,361	1772,588	63,407	64,181	6,826	746,663	26,709	25,934
I03I02	5	2,364	1826,371	64,955		6,824	707,412	25,159	
I04I01	10	2,355	1821,363	66,271	66,939	6,826	661,190	24,058	23,370
I04I02	10	2,360	1868,942	67,606		6,826	627,029	22,682	
I05I01	15	2,364	1945,397	68,938	69,321	6,823	591,236	20,951	20,609
I05I02	15	2,359	1982,343	69,705		6,823	576,390	20,268	
I06I01	20	2,364	2215,684	76,645	77,192	6,825	374,025	12,938	12,586
I06I02	20	2,360	2236,205	77,739		6,825	351,887	12,233	
I07I01	25	2,354	2179,056	75,964	76,326	6,822	388,663	13,549	13,155
I07I02	25	2,360	2202,931	76,689		6,824	366,553	12,761	
I08I01	30	2,362	2590,412	85,354	85,613	6,826	97,315	3,207	3,081
I08I02	30	2,361	2589,177	85,872		6,824	89,130	2,956	
I09I01	45	2,363	2464,619	82,231	82,395	6,828	205,181	6,846	6,623
I09I02	45	2,358	2483,816	82,558		6,822	192,549	6,400	
I10I01	60	2,341	2555,521	84,745	85,104	6,814	123,973	4,111	3,974
I10I02	60	2,354	2565,200	85,463		6,816	115,156	3,837	

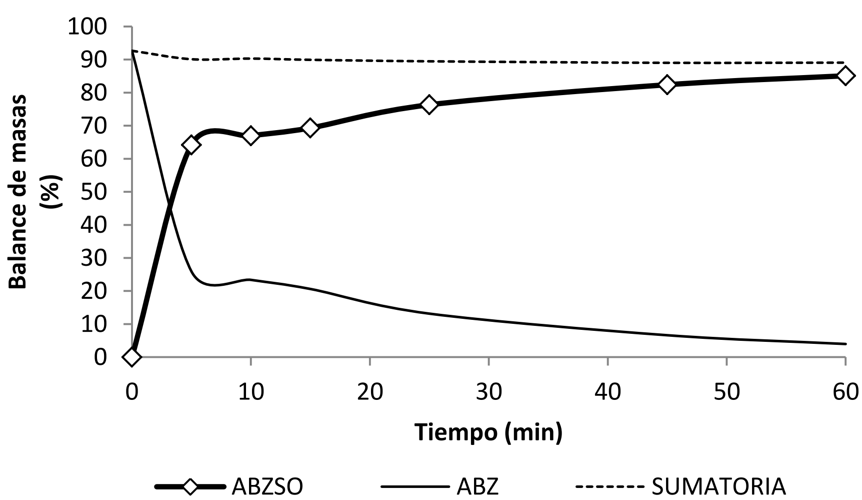


Figura 76. Balance de masas para la reacción catalítica de albendazol: CAT3

4.5. Evaluación del porcentaje de conversión, selectividad y rendimiento

En las figuras 77-80 se grafican los resultados comparativos de conversión, selectividad y rendimiento de la reacción de sulfoxidación selectiva del grupo tioéter (-S-) en ausencia (blanco) y en presencia de los catalizadores CAT1, CAT2, CAT3. En el anexo se presentan las tablas 29-32 con los valores numéricos correspondientes del análisis comparativo de conversión, selectividad, rendimiento y actividad catalítica TOF medida en $m^{-1}g^{-1}$

En relación con la conversión obtenida hacia el producto sulfóxido (Figura 77), se puede apreciar que la conversión inicial de los catalizadores CAT1 y CAT3 es bastante alta, alcanzando un 60%-70% de formación del albendazol sulfóxido en los primeros 5 min de la reacción. En ambos catalizadores la conversión es ascendente y moderada a medida que trascurre la reacción, hasta alcanzar entre un 90% a 95% de conversión a los 60 min. Para el CAT2, la conversión inicial fue de 20% y ésta fue incrementándose con el tiempo en forma casi lineal hasta los 50 min, luego el incremento fue más bien lento hasta lograr un 66,68% de conversión. Este comportamiento podría estar asociado a la baja área superficial y a la estructura formada mayoritariamente por poros grandes (Figura 34) que presentó el catalizador CAT2, que favorece una buena difusión entre los canales pero desfavorece la adsorción superficial del reactante.

Finalmente, la conversión fue bastante baja (alrededor del 30%) para la reacción en blanco (sin catalizador), lo que pone en evidencia el efecto favorable del uso de un catalizador para optimizar la reacción de oxidación de los grupos tioéter.

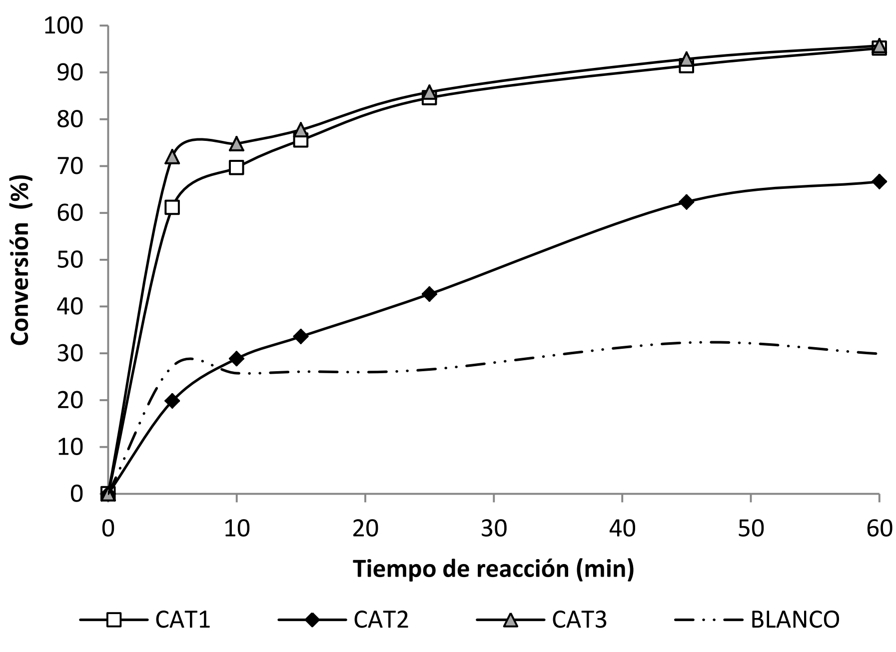


Figura 77. Resultados comparativos de conversión: catalizadores CAT1, CAT2, CAT3 y blanco.

En la figura 78 se grafica los resultados comparativos de la selectividad alcanzada por los catalizadores CAT1, CAT2, CAT3 y la reacción en blanco. En las tablas 29-32 del anexo se presentan con los valores numéricos correspondientes. Como se puede apreciar tanto los catalizadores como la reacción no catalizada (blanco) presentan una selectividad mayor al 90%; dicho valor se mantuvo durante los 60 minutos en que se controló la reacción. El alto valor alcanzado en selectividad corresponde al tipo de reacción de oxidación química presente en los cuatro sistemas evaluados. De acuerdo con los resultados de caracterización por FTIR, de cuantificación realizados por HPLC y al balance de masas, tratados anteriormente, se puede establecer que la reacción de sulfoxidación selectiva de grupos tioéter en albendazol es del tipo consecutivo (Figura 79), formándose el producto sulfóxido y a medida que continua la reacción éste se transforma más lentamente en sulfona. Los resultados no evidencian la formación de reacciones secundarias no deseadas.

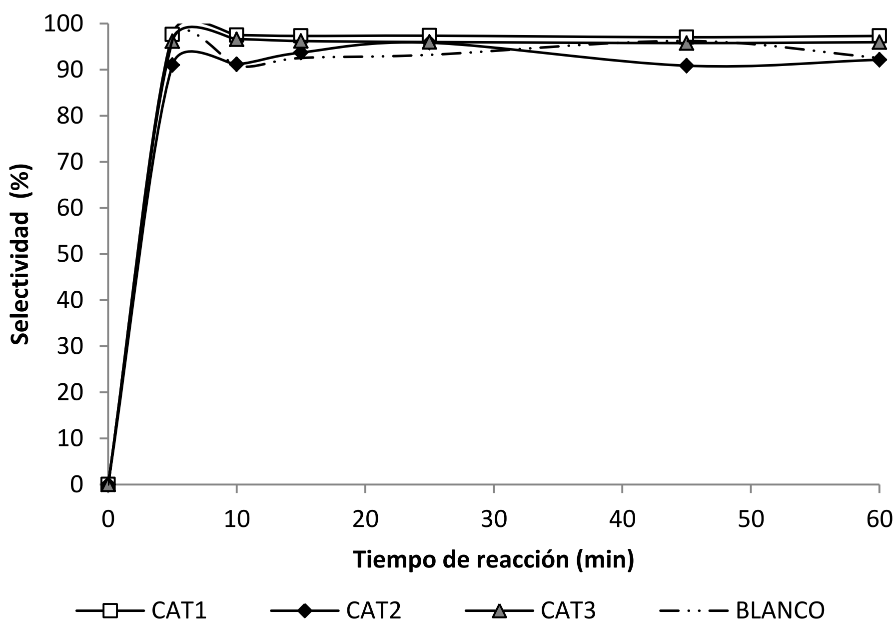


Figura 78. Resultados comparativos de selectividad: catalizadores CAT1, CAT2, CAT3 y blanco

$$A \xrightarrow{k_1} R \xrightarrow{k_2} S$$

Figura 79. Esquematización de reacción en serie tipo consecutivo

En la Figura 80 se grafica los resultados comparativos del rendimiento obtenido hacia los grupos sulfóxido, tanto en los catalizadores CAT1, CAT2, CAT3, como en la reacción en blanco. Debido a que sólo se forma mayoritariamente albendazol sulfóxido en una primera etapa de la

reacción, la gráfica comparativa del rendimiento es bastante similar a la gráfica comparativa de conversión (Figura 77). Por lo tanto, en la Figura 80 se observa que los catalizadores CAT1 y CAT3 presentaron un rendimiento total entre 85%-95% hacia el producto albendazol sulfóxido durante los 60 min de reacción. El rendimiento del catalizador CAT2 fue de un 60,50% y d ela reacción no catalizada fue del 26,81%. Los datos numéricos de rendimiento se muestran en las tablas 29-32 del anexo.

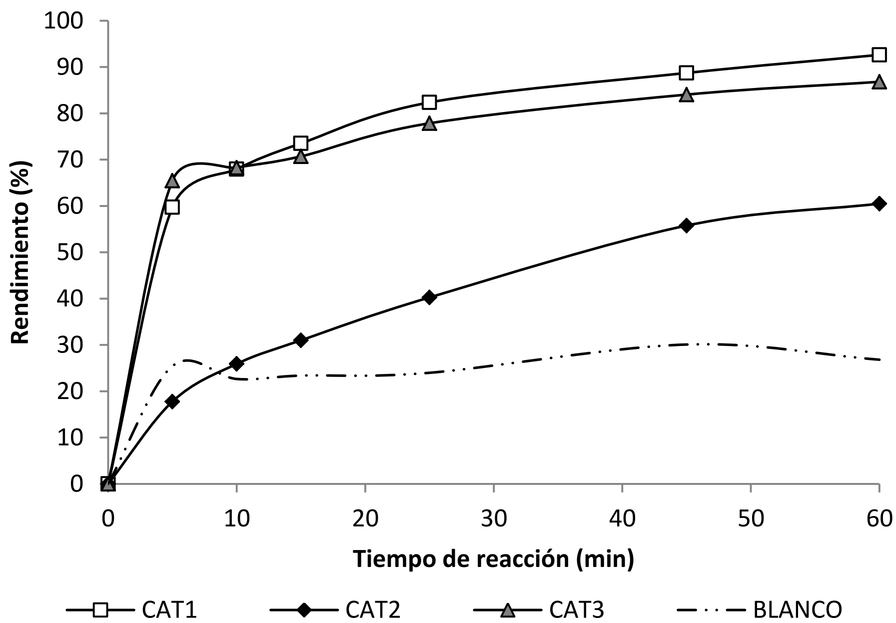


Figura 80. Resultados comparativos de rendimiento: catalizadores CAT1, CAT2, CAT3 y blanco

4.6. Estudio de estabilidad de los catalizadores metal-soportados

En las Figuras 81-89 se grafican los resultados de estabilidad según las condiciones de reacción: J, K y L, indicadas en la Tabla 20. Los datos numéricos de estabilidad se muestran en las tablas 33-38 del anexo.

En la Figura 81 se aprecia una drástica caída en la conversión del catalizador CAT1 cuando es utilizado por segunda vez. En esta reacción con el catalizador usado CAT1´ se observa que a los 5 min de iniciada la reacción, la conversión fue de solo 5,15% y éste valor se incrementó lentamente a medida que transcurrió el tiempo hasta alcanzar 30,85% a los 60 min, la pérdida de actividad catalítica fue de más del 50% con relación a los resultados obtenidos con los mismos tiempos con el catalizador en su primer uso (CAT1). Un comportamiento similar se

observó con el catalizador CAT3 (Figura 83) en donde la conversión fue de 21,20% en los 5 min iniciales y de 61,35% a los 60 min del segundo uso del catalizador (CAT3'); frente a 72,01% y 95,71% reportados en el primer uso de CAT3. Por el contrario, el catalizador CAT2 no presenta una variación significativa en sus valores de conversión entre el primer y segundo uso (Figura 82).

En las figuras 84-86 se muestran los resultados comparativos de la selectividad de los catalizadores nuevos y usados, respectivamente. Como se puede observar no se produce pérdida en la selectividad de los catalizadores usados (CAT1´,CAT2´ y CAT3´) en una segunda reacción, debido a que las mediciones efectuadas entre el minuto 5 y el minuto 60 reportaron en todos los casos valores de selectividad superiores al 90%. Esto confirma que la reacción es en una sola dirección y no forma reacciones secundarias no deseadas.

En las figuras 87-89 se muestran los resultados comparativos del rendimiento de los catalizadores nuevos y usados, respectivamente. En forma similar a la conversión, los rendimientos de los catalizadores: CAT1' y CAT3' decaen fuertemente en el rendimiento. A lo 60 min de reacción, con el catalizador CAT1' se alcanza un rendimiento de tan solo el 29,45% (Figura 87) y con CAT3' se alcanzó el 57,72% en igual tiempo (Figura 89), esto contrasta con los valores de 92,61% y 86,80% logrados con los correspondientes catalizadores nuevos. Nuevamente, el catalizador CAT2´ no presentó variación significativa en sus valores de rendimiento entre el primer y segundo uso (Figura 88).

La fuerte disminución en los valores de conversión y en rendimiento sugiere que la pérdida de actividad en los catalizadores CAT1 y CAT3 se debió posiblemente al bloqueo a la entrada de los poros por la posible presencia de una sustancia polar como el agua o por la pérdida de las microporosidad presentes en el estado inicial de cada catalizador (Figura 34). Esto último puede tener mayor sustento debido al hecho de que el catalizador CAT2 no pierde significativamente sus propiedades al no tener una estructura microporosa (Figura 34).

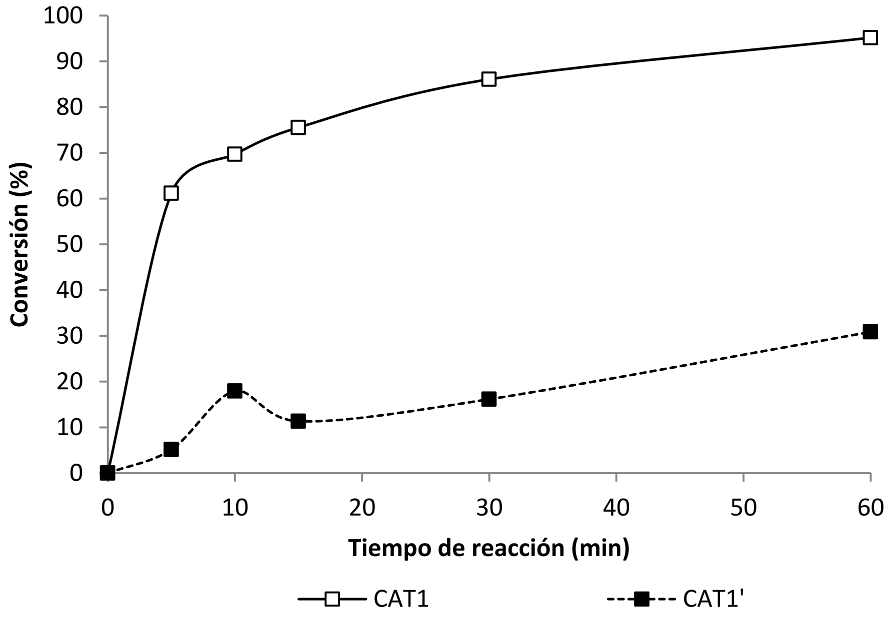


Figura 81. Resultados comparativos de conversión: CAT1 y CAT1' (segundo uso)

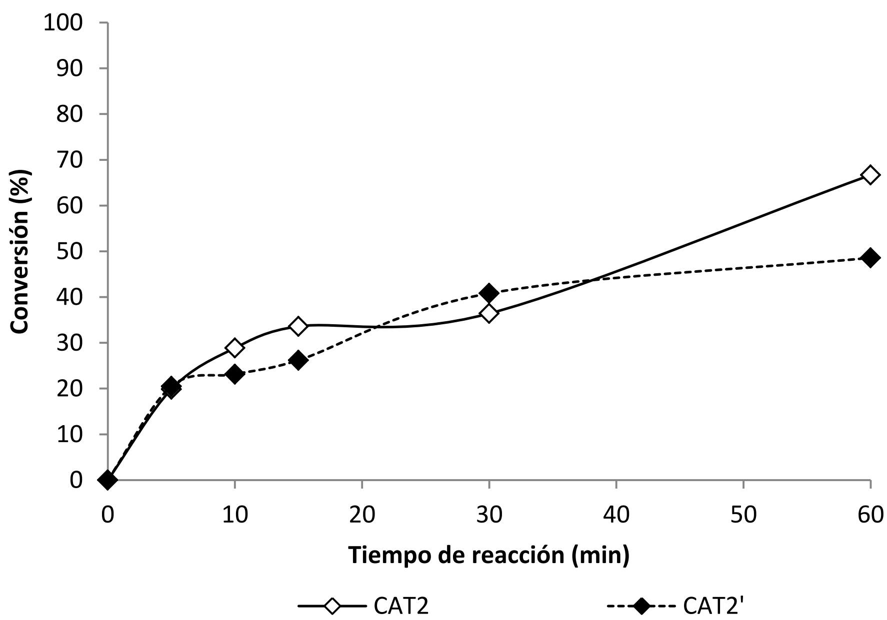


Figura 82. Resultados comparativos de conversión: CAT2 y CAT2' (segundo uso)

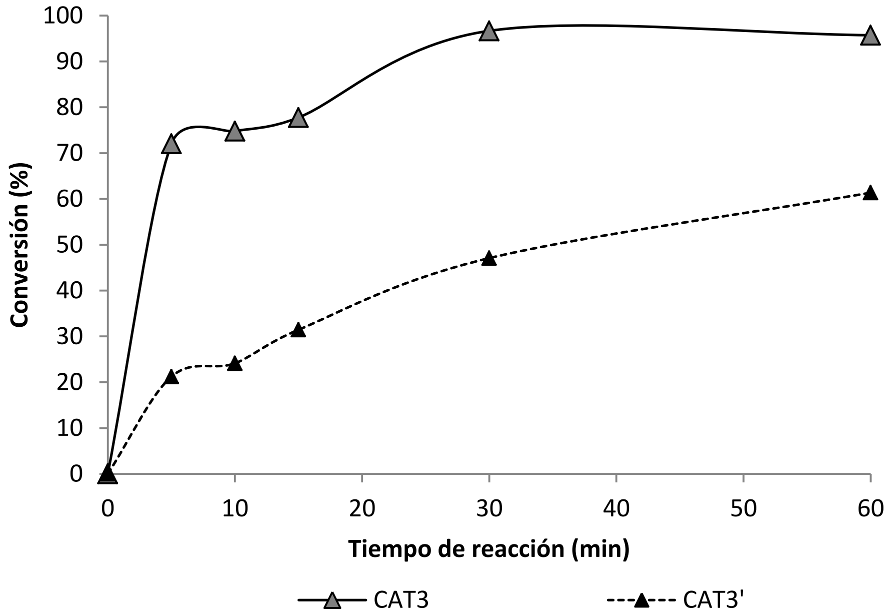


Figura 83. Resultados comparativos de conversión: CAT3 y CAT3' (segundo uso)

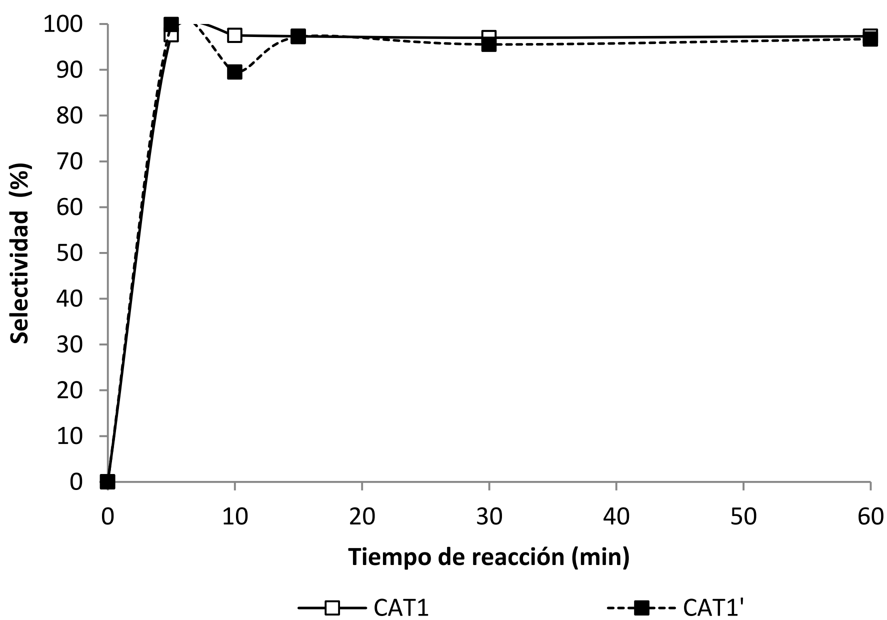


Figura 84. Resultados comparativos de selectividad: CAT1 y CAT1' (segundo uso)

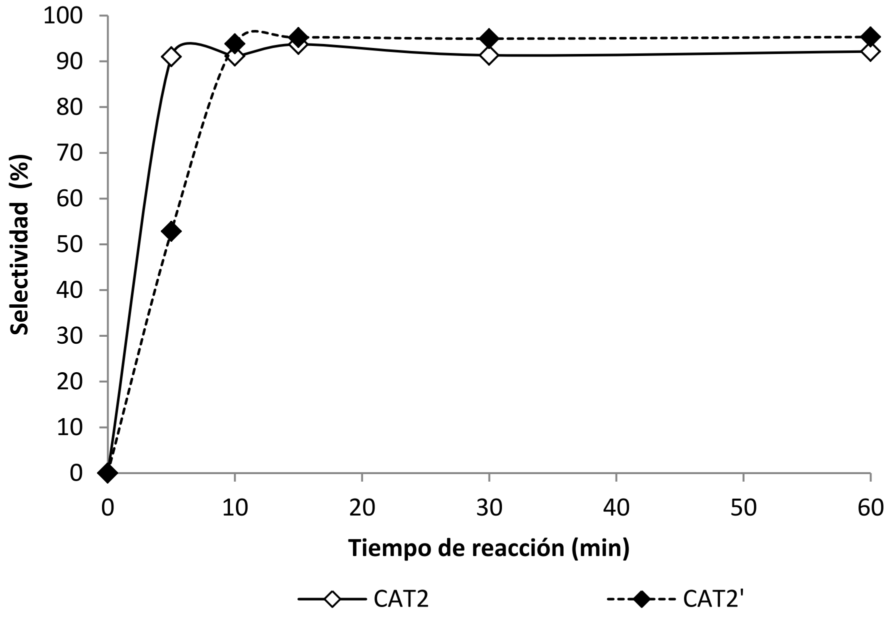


Figura 85. Resultados comparativos de selectividad: CAT2 y CAT2' (segundo uso)

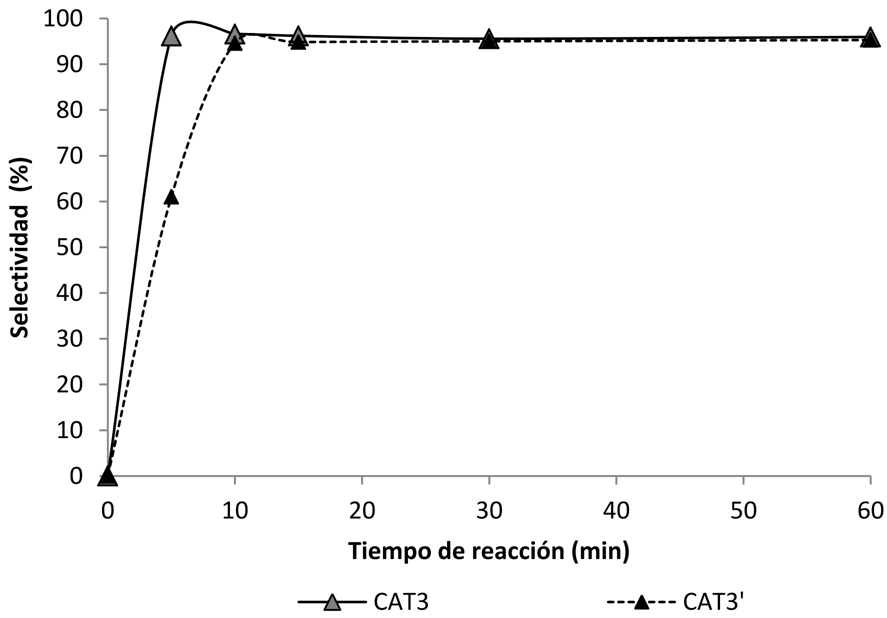


Figura 86. Resultados comparativos de selectividad: CAT3 y CAT3' (segundo uso)

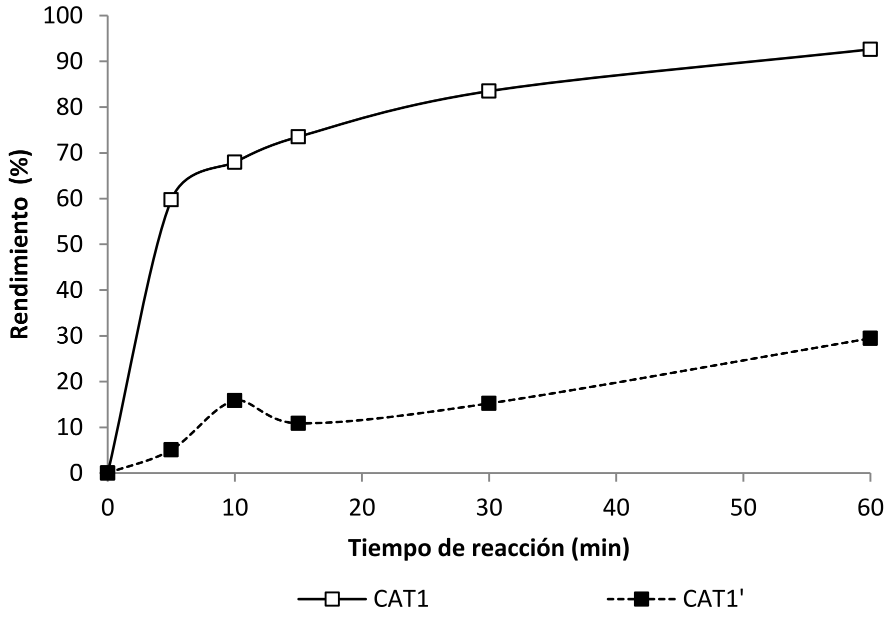


Figura 87. Resultados comparativos de rendimiento: CAT1 y CAT1' (segundo uso)

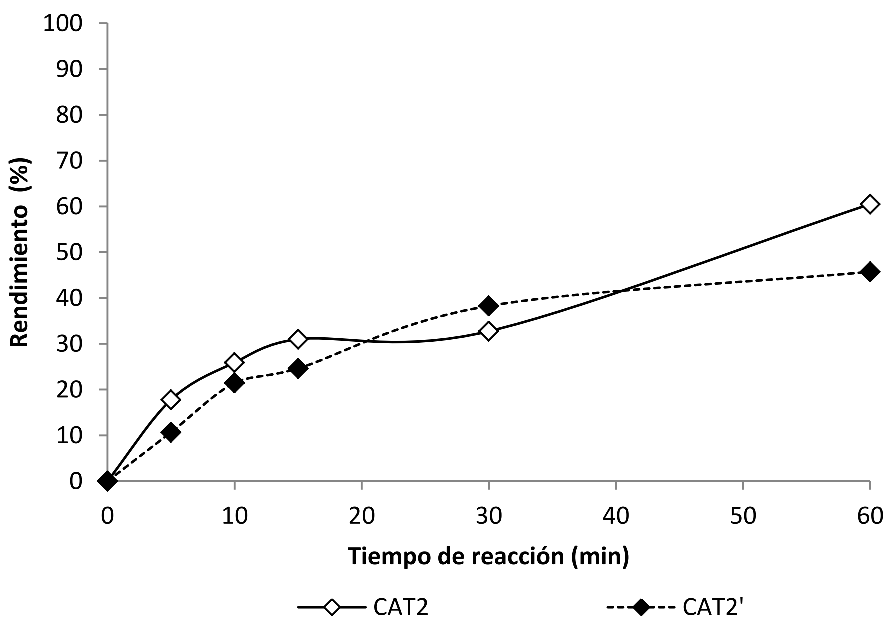


Figura 88. Resultados comparativos de rendimiento: CAT2 y CAT2' (segundo uso)

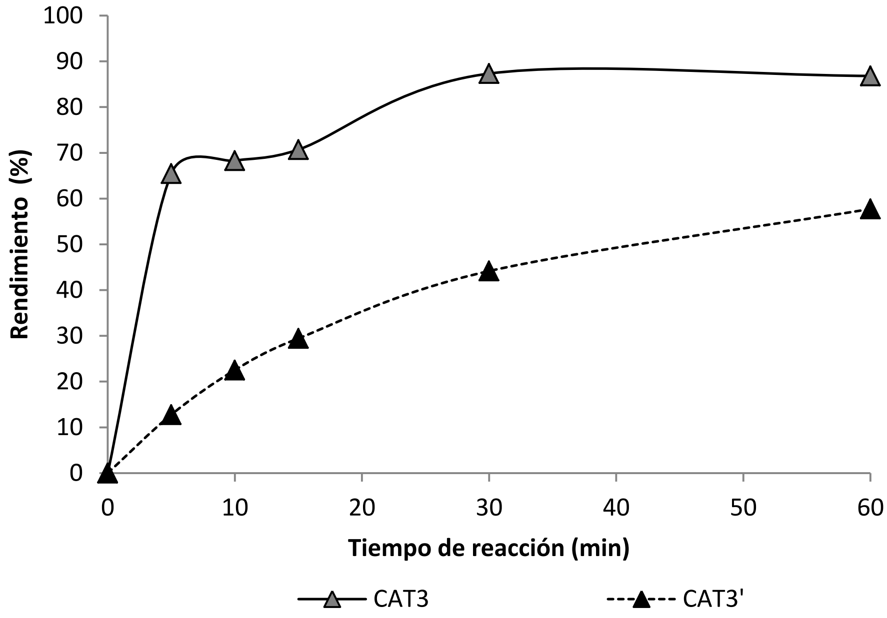


Figura 89. Resultados comparativos de rendimiento: CAT3 y CAT3' (segundo uso)

5. CONCLUSIONES

En base a los resultados presentados en la presente investigación se concluye lo siguiente:

- Es factible obtener albendazol sulfóxido mediante la oxidación catalítica selectiva del grupo tioéter empleando catalizadores heterogéneos a base de molibdeno soportado en nanotubos de carbono de múltiple capa con pureza mayor a 90%.

- Los fármacos benzimidazólicos: fenbendazol y triclabendazol no son susceptibles de oxidar selectivamente el grupo tioéter mediante catálisis heterogénea durante 72 horas bajo las condiciones de reacción ensayadas (*).

- Los catalizadores heterogéneos a base de molibdeno con diámetro promedio de poro entre 33 a 35 nm y con área superficial entre 669-755 m^2/g generan rendimientos de albendazol sulfóxido mayores al 60% a los 5 minutos y mayores al 90% a los 60 minutos de reacción bajo las condiciones ensayadas (**).

- La selectividad de la reacción de oxidación del grupo tioéter de albendazol fue ≥ 90 % hacia el albendazol sulfóxido, lo que permitió determinar que el sistema de reacción se realiza en una sola etapa y no presenta reacciones secundarias.

- De acuerdo a los resultados obtenidos de conversión y rendimiento, se puede establecer el siguiente orden descendente en cuanto a la actividad catalítica de los catalizadores ensayados: CAT1 > CAT3 > CAT2

- Los catalizadores CAT1 y CAT3 reducen su conversión y rendimiento hasta aproximadamente un 70% de su valor inicial en un segundo ensayo de reacción.

(*) Se considera una relación de 0,3 mmoles de sustrato; 0,01 mmoles de Molibdeno como catalizador; 4,25 mmoles de urea peróxido de hidrógeno como agente oxidante y metanol como medio de reacción.

(**) Se considera una relación de 0,1 mmoles de sustrato; 0,0025 mmoles de Molibdeno como catalizador; 0,2 mmoles de urea peróxido de hidrógeno como agente oxidante y metanol como medio de reacción.

6. RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones anteriores se recomienda lo siguiente:

- Continuar el estudio de la reacción de oxidación, para determinar la cantidad óptima de fase activa y de catalizador en la reacción de oxidación catalítica.

- Evaluar las posibles causas de la desactivación de los catalizadores y realizar adicionalmente la caracterización físico- química de los mismos después de la reacción.

- Evaluar si la reacción de oxidación selectiva del grupo tioéter en los fármacos benzimidazólicos: fenbendazol y triclabendazol, se produce a tiempos superiores a los empleados en el presente estudio y determinar las mejores condiciones en las que se puede llevar a cabo dichas reacciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Romero, JR. Villamil, LC. Pinto, JA. (1999) Impacto económico de enfermedades animales en sistemas productivos en Sudamérica: estudios de caso. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 18(2) 498-511. [En línea]Consultado el 28/10/2012.
   Disponible en : http://www.oie.int/doc/Fed/D9257.PDF

2. Rosember F, M. La Fanadería bovina en el Perú.
   [En línea]Consultado el 28/10/2012. Disponible en:
   http://www.aFrobanco.com.pe/pdf_cpc/LaFanaderiaBovina.pdf

3. Morales, F. Pino, L. Métodos de control de los nematodos Gastroentéricos de ovinos y caprinos. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura (FAO). [En línea]Consultado el 28/10/2012. Disponible en:
   http://www.fao.orF/docrep/U1200T/u1200T0d.htm

4. Fiel, C. Manual técnico: Antiparasitarios internos y endetocidas de bovinos y ovinos. Extracto de : Manual Técnico de Biogénesis.
   [En línea] Consultado el 28/10/2012. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovinos/65-manual_tecnico.pdf

5. Zaldívar, S. (1990) Zooparásitos de interés veterinario en el Perú. 1 ed. Editorial Maijosa, Lima.

6. Marcos, LA. Terashima, A. Leguía, F. Canales, M. Espinoza, J. Fotuzzo, E. (2007) La infección por Fasciola hepatica en el Perú: Una Enfermedad Emergente. Rev Fastroenterol. Perú. 27, 389-396.

7. Sumano, H. Ocampo, L. (1997) Farmacología Veterinaria, 2da ed. McGraw-Hill Interamericana. México. p 431-526.

8. Márquez, Dildo. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos de Rumiantes y estrategias para su control. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria. [En línea]Consultado el 28/10/2012.
   Disponible en:

http://www.corpoica.orF.co/SitioWeb/Archivos/Publicaciones/Antihelmnticos.pdf.

9. Mehlhorn, Heinz. (2008) Encyclopedia of Parasitology, 3rd ed. New York: Springer-Verlag Heidelberg. Berlin.

10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA/MRL/247/97-FINAL December 1997; Committee for veterinary Medicinal Products: Albendazole Summary Report (2) [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_FB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500009635.pdf

11. Albendazole. United States National library of Medicine. [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.Fov/chemidplus/chemidlite.jsp

12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA/MRL/193/97-FINAL June 1997; Committee for veterinary Medicinal Products: Fenbendazole Summary Report (3) [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_FB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2010/07/WC500094855.pdf

13. Fenbendazole. United States National library of Medicine. [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.Fov/chemidplus/chemidlite.jsp

14. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA/MRL/196/97-FINAL November 1997; Committee for veterinary Medicinal Products: Triclabendazole Summary Report (3) [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_FB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015670.pdf

15. Triclabendazole. United States National library of Medicine. [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.Fov/chemidplus/chemidlite.jsp

16. Hua, Z. Chunyu, C. Renhua, L. Qiang, X. Weiqie, Z. (2010) Transition-Metal-Free Highly Efficient Aerobic Oxidation of sulfides to Sulfoxides under mild conditions. Molecules. 15, 83-92.

17. Ghorbani, A. Zeinivand, J. (2010) Catalytic Oxidation of Sulfides to Sulfoxides using Aluminium Hydrogen Sulfate, Sodium Nitrite and Catalytic Amounts of Metal Bromide. J. Iran. Chem. Soc. Vol 7, Nº1.

18. Amoozadeh, A. Nemati, G. (2009) A clean, Mild, and Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides Using NaClO/H2SO4 in Aqueous Media. Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 184, 2569-2575.

19. Hasaninejad, A. Ali, M. Chehardoli, G. Mokhlesi, M. (2010) Molybdatophosphoric acid as an efficient catalyst for the catalytic and chemoselective oxidation of sulfides to sulfoxides using urea hydrogen peroxide as a commercially available oxidant. J. Serb. Chem. Soc. 75 (3) 307-316.

20. Ali, M. Hedell, J. Wencewicz, T. (2009) Oxidation of sulfides to sulfoxides with 1,3-dibromo-5,5dimethylhydantoin in the presence of hydrates silica gel. Journal of Sulfur Chemestry. Vol 30. Nº 2.

21. Soria-Arteche, O. Castillo, R. Hernández-Campos, A. Hurtado-de la Peña, M. Navarrete-Vázquez, G. Medina-Franco, JL. Fómez-Flores, K. (2005) Studies on the selective S-oxidation of Albendazole, Fenbendazole, Triclabendazols, and other Benzimidazole sulfides. J. Mex. Chem. Soc. 49 (4), 353-358.

22. Instituto Nacional de la Propiedad Industrial, INPI. (2006) Composición farmacéutica inyectable de triclabendazol sulfóxido para el tratamiento y/o prevención de fasciolasis en animales. AR047209A1, Argentina. Boletín Nº 336.

23. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual, INDECOPI. (2009) Composición y uso de solución inyectable autoemulsionable a base de triclabendazol sulfóxido en combinación con avermectinas para el tratamiento de fasciolasis, nematodiasis y ectoparasitosis. 000915.2009. Perú.

24. Carballo, L. (2002) Introducción a la Catálisis Heterogénea. 1 ed. Editorial Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia

25. Brown, T. Lemay, H. Bursten, B. (1998) Química la Ciencia Central.7ma Ed. Prentice Hall-México.

26. Inflezakis, VJ. Poulopoulos, SF. (2006) Adsorption, Ion Exchange and Catalysis Design of Operations and Environmental Applications 1ed. Elsevier, Netherlands.

27. Steinborn, D. (2012) Fundamentals of Organometallic Catalysis. 1ed. Wiley-vch Verlag & Co.Germany

28. Tomás, F. Gimeno, R. (1996) Catálisis heterogénea. Universidad de Murcia. 1 ed. Servicio de Publicaciones, Murcia-España.

29. Beyer, H. Chatziapostolou, K. (2009) Abatement of NO Using Rhodium Catalysts Supported on Carbon Nanotubes : Carbon as Support Material and Reducing Agent. Top Catal. 52, 1752-1756.

30. Sattler, K. (2011) Handbook of nanophysics Nanotubes and Nanowires. 1ed CRC Press Taylor & Francis Group. United States of America.

31. Radushkevich, L.V. Lukyanovich, V.M.(1952) Zum. Fisic. Chim., 26, 88.

32. Iijima, Sumio. (1991) "Helical microtubules of Graphitic carbon". *Nature* **354**(6348): 56–58

33. Shulz, M. Shanov, V. Yun, Y. (2009) Nanomedicine Design of particles, sensors, motors, implats, robots, and devices. 1ed Artech House. United States of America.p 65-67

34. Alca, Q. (2005) Estructura y síntesis de nanotubos de carbono. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [En línea] Consultado el 30/10/2012. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/monoFrafias/Basic/alcca_qf/alcca_qf.htm

35. Young, Soo. et al (2001) High yield purification of multiwalled carbón notubes by selective oxidation during termal annealing. Carbon,39, 655-661.

36. Charles, P. et al. (2003) Introducción a la Nanotecnología. 1er Ed. España: Reverté

37. Szabo, A. et al. (2010) Synthesis Methods of Carbon Nanotubes and Related Materials. Materials, 3, 3092-3140.

38. Komatsu, N. Wang, F.A (2010). A comprehensive Review on Separation Methods and Techniques for Single-Walled Carbon Nanotubes. Materilas, 3, 3818-3844.

39. Lee, C. Park, J. Huh, Y. Lee, J. (2001) Temperature effect on the Growth of carbon nanotubes using thermal chemical vapor deposition. Chemical physics letters. 343 33-38.

40. Shanshan, G. Kong, YL. Jinlin, L. (2009) Catalytic Activity of Ruthenium Nanoparticles Supported on Carbon Nanotubes for Hydrogenation of Soybean Oil. Journal of the American Oil Chemists' Society. 86, 1141-1147.

41. Tiandi, T. Chengyang, Y. Ni, X. Mingyi, F. Feng-Shou X. (2009) High Activity in Catalitic Oxidation of Benzyl Alcohol with Molecular Oxygen over Carboxylic-Functionalized Carbon Nanofiber-Supported Ruthenium Catalysts. Catal Lett. 127, 400-405.